



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 91508

(13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 487/16 (2006.01)

A61K 31/519

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/551

A61P 35/00

A61P 43/00

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

(54) КОНДЕНСОВАНА ГЕТЕРОЦИКЛІЧНА СПОЛУКА

1

2

(21) a200614049

(22) 01.06.2005

(24) 10.08.2010

(86) PCT/JP2005/010451, 01.06.2005

(31) 2004-165050

(32) 02.06.2004

(33) JP

(31) 2005-058231

(32) 02.03.2005

(33) JP

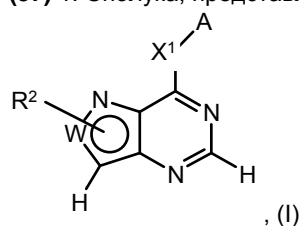
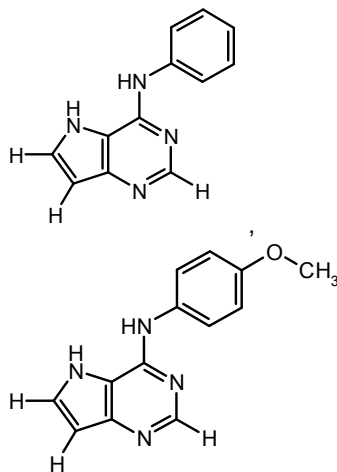
(46) 10.08.2010, Бюл.№ 15, 2010 р.

(72) ІШІКАВА ТОМОЯСУ, JP, ТАНІГУЧІ ТАКАХІКО,
JP, БАННО ХІРОШІ, JP, СЕТО МАСАКІ, JP(73) ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТІКАЛ КОМПАНІ ЛІМІ-
ТЕД, JP

(56) JP2003502272 A 21.01.2003

JP2000505109 A 25.04.2000

(57) 1. Сполука, представлена формулою:

в якій W є C(R¹) або N,A є необов'язково заміщеною арильною групою
або необов'язково заміщеною гетероарильною
групою,X¹ є -NR³-Y¹-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂- або -CHR³-, де
R³ є атом водню або необов'язково заміщена алі-
фатична вуглеводнева група, або R³, необов'язко-
во, зв'язаний з атомом вуглецю або гетероатомом
на арильній групі або гетероарильній групі, пред-
ставлений A, з утворенням необов'язково заміще-
ної циклічної структури, іY¹ є простий зв'язок або необов'язково заміщений
C₁₋₄алкілен, або необов'язково заміщений -O-(C₁₋₄
алкілен)-,R¹ є атом водню або необов'язково заміщена гру-
па, зв'язана через атом вуглецю, атом азоту або
атом кисню, і R² є атом водню або необов'язково
заміщена група, зв'язана через атом вуглецю або
атом сірки, абоR¹ і R² або R² і R³ є, необов'язково, зв'язаними з
утворенням необов'язково заміщеної циклічної
структури, за умови, що сполуки, представлені
формулами

(13) C2

(11) 91508

(19) UA



8. Сполука за пунктом 3, в якій А є арильна група, заміщена групою формули $-Y^2-B$ і, необов'язково, додатково заміщена, в якій Y^2 є простий зв'язок, $-O-$, $-O-(C_{1-3} \text{ алкілен})-$, $-NH-$ або $-S-$, і В є арильна група, гетероциклічна група, C_{3-8} циклоалкільна група, карбамойльна група, уреїдогрупа, C_{6-18} арилкарбонільна група або C_{6-18} арил- C_{1-4} алкілкарбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною;

4

R² є атом водню або C₁₋₈алкільна група, C₂₋₈алкенільна група, C₂₋₈алкінільна група, карбамоїльна група, C₁₋₈алкілкарбонільна група, C₁₋₈алкілсульфонільна група, C₃₋₈циклоалкільна група, C₆₋₁₈арильна група, C₆₋₁₈арил-C₁₋₄алкільна група, C₆₋₁₈арилкарбонільна група, C₆₋₁₈арил-C₁₋₄алкілкарбонільна група, C₆₋₁₈арилсульфонільна

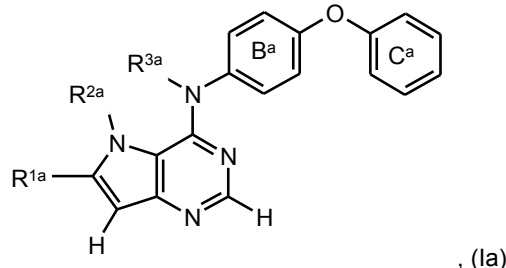
група, гетероциклічна група, гетероцикл-С₁₋₄алкільна група, гетероциклкарбонільна група або гетероцикл-С₁₋₄алкілкарбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною.

14. Сполука за пунктом 9, в якій X¹ є -NR³-;

A є арильна група, заміщена групою формули -Y²-B і, необов'язково, додатково заміщена, в якій Y² є простий зв'язок, -O-, -O-(С₁₋₃алкілен)-, -NH- або -S-, і B є арильна група, гетероциклічна група, С₃₋₈циклоалкільна група, карбамоїльна група, уреїдогрупа, С₆₋₁₈арилкарбонільна група або С₆₋₁₈арил-С₁₋₄алкілкарбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною; і

R² і R³ є зв'язаними з утворенням необов'язково заміщеної циклічної структури.

15. Сполука представлена формулою:



в якій R^{1a} є атом водню або необов'язково заміщена група, зв'язана через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню,

R^{2a} є необов'язково заміщена група, зв'язана через атом вуглецю або атом сірки, або

R^{1a} і R^{2a} або R^{2a} і R^{3a} є, необов'язково, зв'язаними з утворенням необов'язково заміщеної циклічної структури,

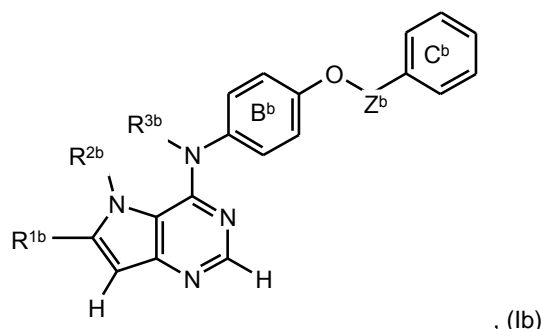
R^{3a} є атом водню або необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група, або

R^{3a}, необов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю сусідньої фенільної групи з утворенням необов'язково заміщеної циклічної структури,

B^a є необов'язково заміщеним бензольним кільцем, і

C^a є необов'язково заміщена С₆₋₁₈арильна група, або її сіль.

16. Сполука, представлена формулою:



в якій R^{1b} є атом водню або необов'язково заміщена група, зв'язана через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню,

R^{2b} є необов'язково заміщена група, зв'язана через атом вуглецю або атом сірки, або

R^{1b} і R^{2b} або R^{2b} і R^{3b} є, необов'язково, зв'язаними з утворенням необов'язково заміщеної циклічної структури,

R^{3b} є атом водню або необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група, або

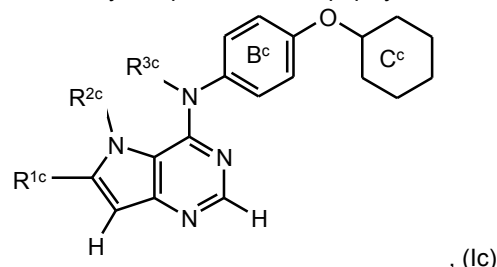
R^{3b}, необов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю сусідньої фенільної групи з утворенням необов'язково заміщеної циклічної структури,

B^b є необов'язково заміщеним бензольним кільцем,

C^b є необов'язково заміщена С₆₋₁₈арильна група, і

Z^b є необов'язково заміщена С₁₋₃алкіленова група, або її сіль.

17. Сполука, представлена формулою:



в якій R^{1c} є атом водню або необов'язково заміщена група, зв'язана через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню,

R^{2c} є необов'язково заміщена група, зв'язана через атом вуглецю або атом сірки, або

R^{1c} і R^{2c} або R^{2c} і R^{3c} є, необов'язково, зв'язаними з утворенням необов'язково заміщеної циклічної структури,

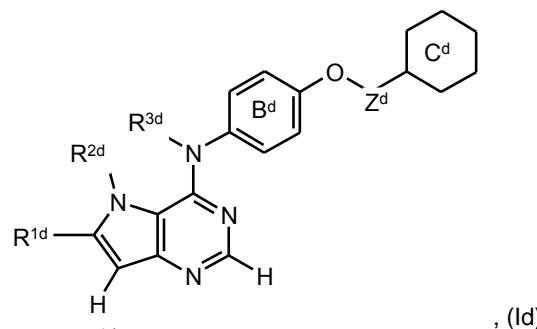
R^{3c} є атом водню або необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група, або

R^{3c}, необов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю сусідньої фенільної групи з утворенням необов'язково заміщеної циклічної структури,

B^c є необов'язково заміщеним бензольним кільцем, і

C^c є необов'язково заміщена гетероциклічна група, або її сіль.

18. Сполука, представлена формулою:



в якій R^{1d} є атом водню або необов'язково заміщена група, зв'язана через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню,

R^{2d} є необов'язково заміщена група, зв'язана через атом вуглецю або атом сірки, або

R^{1d} і R^{2d} або R^{2d} і R^{3d} є, необов'язково, зв'язаними з утворенням необов'язково заміщеної циклічної структури,

R^{3d} є атом водню або необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група, або

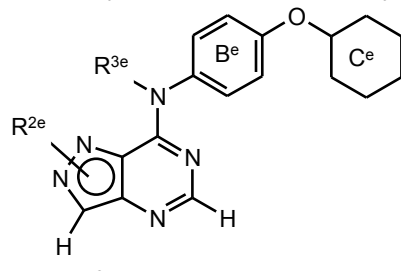
R^{3d}, необов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю сусідньої фенільної групи з утворенням необов'язково заміщеної циклічної структури,

B^d є необов'язково заміщеним бензольним кільцем,

C^d є необов'язково заміщена гетероциклічна група, і

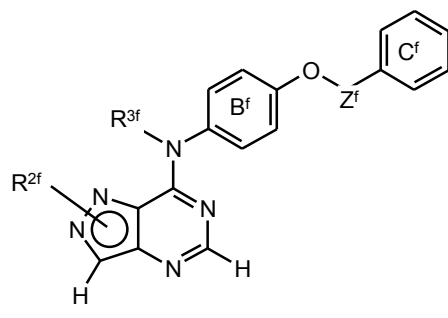
Z^d є неонов'язково заміщена C_{1-3} алкіленова група, або її сіль.

19. Сполука, представлена формулою:



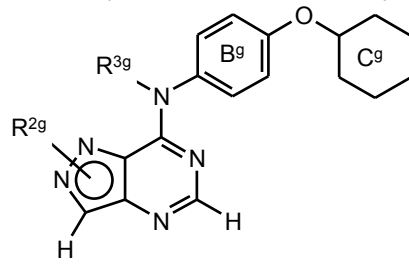
в якій R^{2e} є неонов'язково заміщена група, зв'язана через атом вуглецю або атом сірки, або R^{2e} і R^{3e} є, неонов'язково, зв'язаними з утворенням неонов'язково заміщеної циклічної структури, R^{3e} є атом водню або неонов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група, або R^{3e} , неонов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю сусідньої фенільної групи з утворенням неонов'язково заміщеної циклічної структури, B^e є неонов'язково заміщеним бензольним кільцем, і C^e є неонов'язково заміщена C_{6-18} арильна група, або її сіль.

20. Сполука, представлена формулою:



в якій R^{2f} є неонов'язково заміщена група, зв'язана через атом вуглецю або атом сірки, або R^{2f} і R^{3f} є, неонов'язково, зв'язаними з утворенням неонов'язково заміщеної циклічної структури, R^{3f} є атом водню або неонов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група, або R^{3f} , неонов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю сусідньої фенільної групи з утворенням неонов'язково заміщеної циклічної структури, B^f є неонов'язково заміщеним бензольним кільцем, C^f є неонов'язково заміщена C_{6-18} арильна група, і Z^f є неонов'язково заміщена C_{1-3} алкіленова група, або її сіль.

21. Сполука, представлена формулою:



в якій R^{2g} є неонов'язково заміщена група, зв'язана через атом вуглецю або атом сірки, або R^{2g} і R^{3g} є, неонов'язково, зв'язаними з утворенням неонов'язково заміщеної циклічної структури,

R^{3g} є атом водню або неонов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група, або R^{3g} , неонов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю сусідньої фенільної групи з утворенням неонов'язково заміщеної циклічної структури, B^g є неонов'язково заміщеним бензольним кільцем, і

C^g є неонов'язково заміщена гетероциклічна група, або її сіль.

22. Сполука, вибрана з

(i) 2-{2-[4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етоксі}етанол,

(ii) 2-{2-[4-((3-хлор-4-((3-трифторметил)фенокси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етоксі}етанол,

(iii) N-{2-[4-((3-хлор-4-((3-трифторметил)фенокси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-3-гідрокси-3-метилбутанамід,

(iv) N-{2-[4-((3-хлор-4-((3-трифторметил)фенокси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-2-(метилсульфоніл)ацетамід,

(v) N-{2-[4-((3-хлор-4-((3-трифторметил)фенокси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-2-метил-2-(метилсульфоніл)пропанамід,

(vi) 5-{2-[2-(трет-бутилсульфоніл)етоксі]етил}-N-{3-хлор-4-[[3-(трифторметил)фенокси]феніл]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-амін,

(vii) 2-(метилсульфоніл)-N-{2-[4-((3-метил-4-[[3-(трифторметокси)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил]ацетамід,

(viii) N-{2-[4-((3-хлор-4-((3-хлорфенокси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-2-(метилсульфоніл)ацетамід або

(ix) N-{2-[4-((3-хлор-4-((3-трифтортетокси)фенокси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-2-(метилсульфоніл)ацетамід, або солі будь-якої з них.

23. 2-{2-[4-((3-Хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етоксі}етанол або його сіль.

24. 2-{2-[4-((3-Хлор-4-((3-трифторметил)фенокси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етоксі}етанол або його сіль.

25. N-{2-[4-((3-хлор-4-((3-трифторметил)фенокси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-3-гідрокси-3-метилбутанамід або його сіль.

26. N-{2-[4-((3-хлор-4-((3-трифторметил)фенокси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-2-(метилсульфоніл)ацетамід або його сіль.

27. N-{2-[4-((3-хлор-4-((3-трифторметил)фенокси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-2-метил-2-(метилсульфоніл)пропанамід або його сіль.

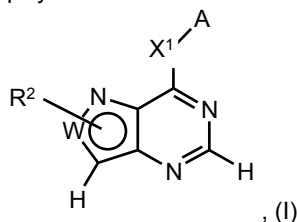
28. 5-{2-[2-(Трет-бутилсульфоніл)етоксі]етил}-N-{3-хлор-4-[[3-(трифторметил)фенокси]феніл]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-амін або його сіль.

29. 2-(Метилсульфоніл)-N-{2-[4-({3-метил-4-[3-(трифтортетокси)фенокси]феніл}-аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}ацетамід або його сіль.

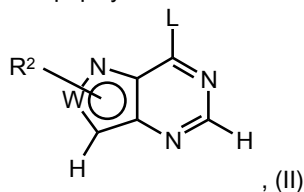
30. N-[2-(4-({3-хлор-4-(3-хлорфенокси)феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил]-2-(метилсульфоніл)ацетамід або його сіль.

31. N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифтортетокси)фенокси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-2-(метилсульфоніл)ацетамід або його сіль.

32. Спосіб одержання сполуки, представленої формулою:



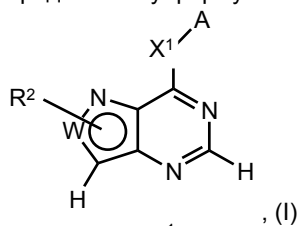
в якій кожен символ є таким, як визначено у пункті 1, або її солі, в якому здійснюють реакцію сполуки, представленої формулою:



в якій L є відхідною групою, і інші символи є такими, як визначено в пункті 1, або її солі із сполукою, представленою формулою: G-X¹-A, (III)

в якій G є атом водню або атом металу, і інші символи є такими, як визначено в пункті 1, або її сіллю.

33. Фармацевтичний агент, що містить сполуку, представлену формулою:



в якій W є C(R¹) або N,

A є необов'язково заміщеною арильною групою або необов'язково заміщеною гетероарильною групою,

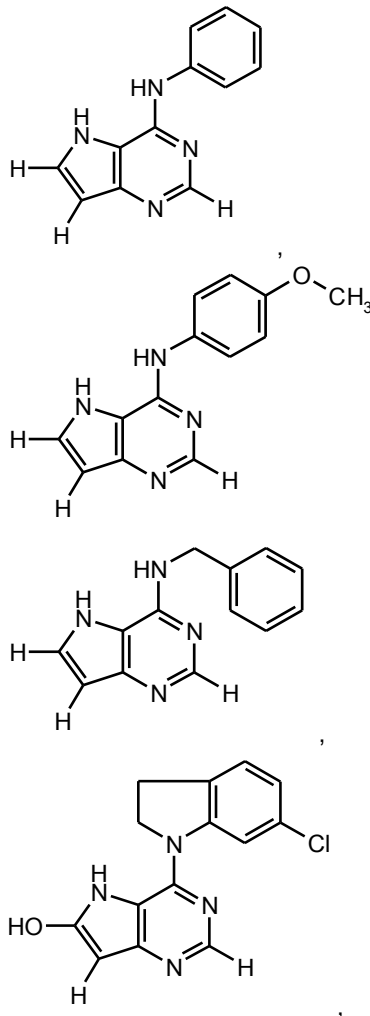
X¹ є -NR³-Y¹-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂- або -CHR³-, де R³ є атом водню або необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група, або R³, необов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю або гетероатомом на арильній групі або гетероарильній групі, представлений A, з утворенням необов'язково заміщеної циклічної структури, і

Y¹ є простий зв'язок або необов'язково заміщений C₁₋₄алкілен, або необов'язково заміщений -O-(C₁₋₄алкілен)-,

R¹ є атом водню або необов'язково заміщена група, зв'язана через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню, і

R² є атом водню або необов'язково заміщена група, зв'язана через атом вуглецю або атом сірки, або

R¹ і R² або R² і R³ є, необов'язково, зв'язаними з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури, за умови, що сполуки, представлені формулами



виключаються,

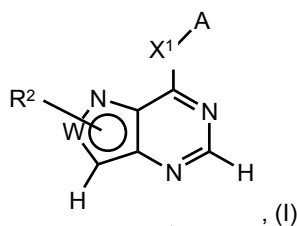
або її сіль, або її пролікарську форму.

34. Фармацевтичний агент за пунктом 33, який є інгібітором тирозинкінази.

35. Фармацевтичний агент за пунктом 33, який є агентом для профілактики або лікування раку.

36. Фармацевтичний агент за пунктом 35, де раком є раком молочної залози, раком простати, раком легень, раком підшлункової залози або раком нирки.

37. Спосіб профілактики або лікування раку у ссавця, який включає введення згаданому ссавцю ефективної кількості сполуки, представленої формулою:



в якій W є C(R¹) або N,

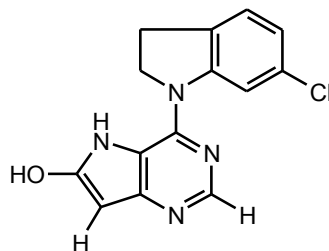
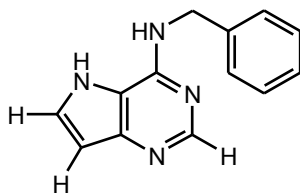
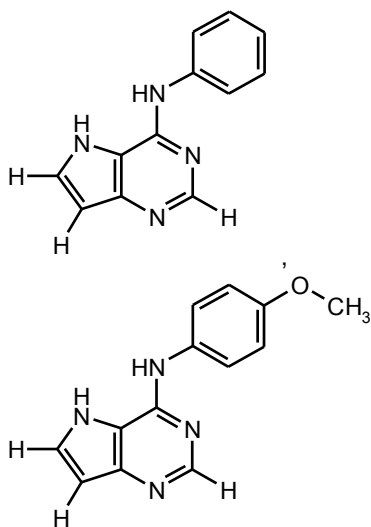
A є необов'язково заміщеною арильною групою або необов'язково заміщеною гетероарильною групою,

X¹ є -NR³-Y¹-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂- або -CHR³-, де R³ є атом водню або необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група, або R³, необов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю або гетероатомом на арильній групі або гетероарильній групі, представлений A, з утворенням необов'язково заміщеної циклічної структури, і

Y¹ є простий зв'язок або необов'язково заміщений C₁₋₄алкілен, або необов'язково заміщений -O-(C₁₋₄алкілен)-,

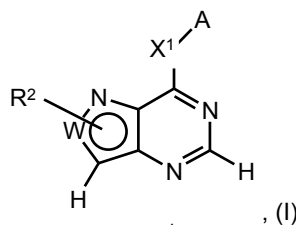
R¹ є атом водню або необов'язково заміщена група, зв'язана через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню, і R² є атом водню або необов'язково заміщена група, зв'язана через атом вуглецю або атом сірки, або

R¹ і R² або R² і R³ є, необов'язково, зв'язаними з утворенням необов'язково заміщеної циклічної структури, за умови, що сполуки, представлені формулами



виключаються, або її солі, або її пролікарської форми.

38. Застосування сполуки, представленої формулою:



в якій W є C(R¹) або N,

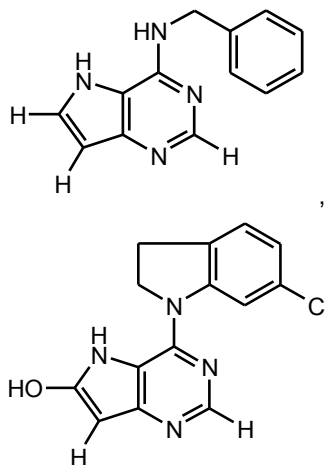
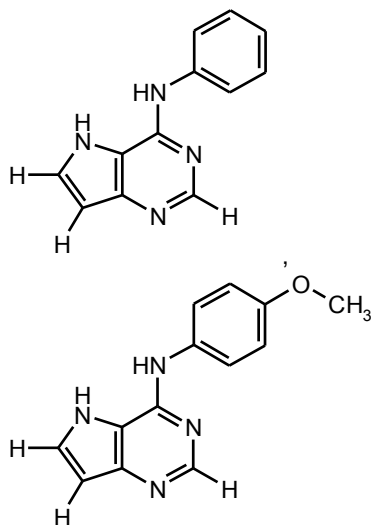
A є необов'язково заміщеною арильною групою або необов'язково заміщеною гетероарильною групою,

X¹ є -NR³-Y¹-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂- або -CHR³-, де R³ є атом водню або необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група, або R³, необов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю або гетероатомом на арильній групі або гетероарильній групі, представлений A, з утворенням необов'язково заміщеної циклічної структури, і

Y¹ є простий зв'язок або необов'язково заміщений C₁₋₄алкілен, або необов'язково заміщений -O-(C₁₋₄алкілен)-,

R¹ є атом водню або необов'язково заміщена група, зв'язана через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню, і R² є атом водню або необов'язково заміщена група, зв'язана через атом вуглецю або атом сірки, або

R¹ і R² або R² і R³ є, необов'язково, зв'язаними з утворенням необов'язково заміщеної циклічної структури, за умови, що сполуки, представлені формулами



виключаються,
або її солі, або її пролікарської форми для одержання агента для профілактики або лікування раку.

Галузь винаходу

Представлений винахід стосується конденсованої піримідинової сполуки, що має інгібувальну активність по відношенню до тирозинкіназового рецептора фактору росту, і яка є корисною при профілактиці або лікуванні раку, способу її одержання і її застосування.

Передумови створення винаходу

Ген фактору росту клітини і рецептору фактору росту називається протоонкогеном і відіграє ключову роль в патології пухлин у людини. Родина рецептор фактору росту епітеліальних клітин (erbB) включає EGFR, HER2, HER3 і HER4, які є типом I рецептора тирозинкіназ. Ця erbB родина експресується в різних групах клітин, і всебічно втягнута в контролювання росту і диференціації клітин і контролювання супресії загибелі клітин (супресії апоптозу). Наприклад, висока експресія EGFR і HER2 і гомеостатична активація рецепторів є емпірично відомою для трансформації клітин.

Також відомо, що висока експресія і одночасна експресія кожного з цих рецепторів є факторами, що погано прогнозуються при різних видах раку у пацієнтів.

Ці рецептори зв'язуються багатьма пептидними лігандами, такими як EGF, TGF α і їм подібні, і зв'язування ліганду промотує гомо- або гетеродимеризацію рецепторів. Це індукує збільшення активності кінази через напів-фосфорилування або трансфосфорилування рецепторів, і викликає активацію вихідного сигнального шляху (MAPK, Akt) через зв'язування протеїну з окремим фосфорильованим залишком тирозину. Це є механізмом активації рецептора згаданого вище росту, диференціації клітин, супресії смерті клітин і їм подібного, що розглядається як механізм, що відповідає за високу експресію рецептора при раку і злоякісної дегенерації раку внаслідок місцевого збільшення концентрації ліганду.

Багато видів раку пов'язують з високою експресією EGFR або HER2. Наприклад, може бути згаданий рак молочної залози (20-30%), рак яєчника (20-40%), недрібноклітинний рак легені (30-60%), колоректальний рак (40-80%), рак простати (10-60%), рак сечового міхура (30-60%), рак нирки (20-40%) і їм подібні. Однак, експресія рецептора і прогнозування корелюються, а експресія рецептора є фактором, що погано прогнозується, при раку молочної залози, недрібноклітинному раку легені і їм подібних.

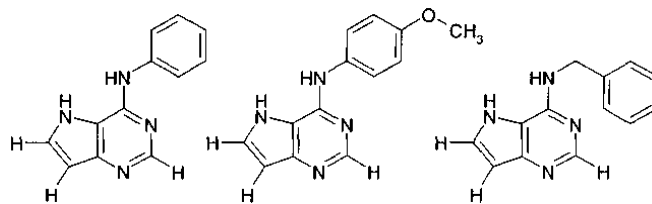
В останні роки, клінічне застосування олюдненого анти-HER2 антитіла (Trastuzumab) проти HER2, що експресується з високим рівнем при раку молочної залози, клінічне дослідження анти-EGFR антитіла і клінічні дослідження декількох низькомолекулярних інгібіторів рецептора продемонстрували ефективність цих лікарських засобів проти HER2 або EGFR для терапевтичних лікарських засобів для лікування раку. В той же час ці лікарські засоби проявляють інгібувальну дію по відношенню до росту пухлини в клінічних і неклінічних дослідженнях, вони відомі, як такі, що викликають інгібуння активності ферменту рецептора і супресують вихідних сигнальний шлях. Крім того, сполука, що інгібує EGFR або HER2 кіназу або інгібує активність EGFR або HER2 кінази є ефективними як терапевтичний лікарський засіб для лікування раку.

Як сполука, що інгібує рецептор тирозинкіназових типів, що представлений HER2/EGFR кіназою, відомі конденсовані гетероциклічні сполуки (наприклад, WO97/13771, WO98/02437, WO00/44728), похідні хіназоліну (наприклад, WO02/02552, WO01/98277, WO03/049740, WO03/050108), похідні тієнопіримідину (наприклад, WO03/053446), похідні ароматичного азолу (наприклад, WO98/03648, WO01/77107, WO03/031442) і їм подібні; однак, ці речовини не є

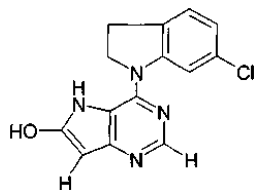
інгібіторами HER2 кінази і не продаються як терапевтичний лікарський засіб для лікування раку.

Похідні піроло[3,2-d]піримідину є сполуками, що відомі як інгібітори росту клітин (Khim.-Farm.

Zh.. 1982, 16, 1338-1343; Collect. Czech. Chem. Commun., 2003, 68, 779-791).



Як сполука, що має активність інгібітору рецептора тирозинкіназового типу, відоме похідне піроло[3,2-d]піримідину (WO96/40142, WO98/23613).

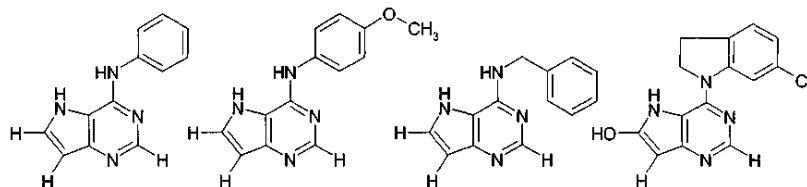


Крім того, стосовно похідних піразоло[4,3-d]піримідину, 3,5,7-тризаміщені похідні піразоло[4,3-d]піримідину відомі як сполуки, що мають CDK інгібувальну дію, інгібувальну дію по відношенню до росту клітин і/або індукують апоптоз (EP-A-1348707), і похідні 3-ізопропілпіразоло[4,3-d]піримідину відомі як сполуки, що мають інгібувальну дію по відношенню до CDK1/ циклін В (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003, 13, 2989-2992). Крім того, описується синтез похідних 3-метилпіразоло[4,3-d]піримідину (The Journal of Organic Chemistry. 1956, 21, 833-836).

Опис винаходу

Ціллю представленого винаходу є забезпечення сполуки, що має надзвичайну інгібувальну дію по відношенню до тирозинкінази, яка є низькотоксичною і високо задовільним фармацевтичним продуктом.

Винахідники провели інтенсивні дослідження і знайшли, що сполука представлена наступною формулою (I) і її сіль (іноді стосується сполуки (I) в представленому описі) має надзвичайну інгібувальну активність по відношенню до тирозинкінази.



виключаються, або її сіль,

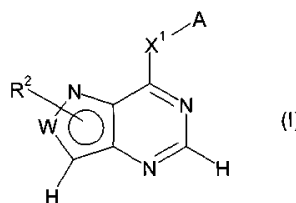
[2] пролікарську форму сполуки згаданої вище в [1],

[3] сполуку згадану вище в [1], в якій W є C(R¹),

[4] сполуку згадану вище в [3], в якій A є арильна група заміщена групою формули -Y²-B і не обов'язково додатково заміщена, в якій Y² є простий зв'язок, -O-, -O-(C₁₋₃ алкілен)-, -NH- або -S-, і B

Наступні дослідження привели до створення представленого винаходу.

Відповідно, представлений винахід забезпечує [1] сполуку представлену формулою:



в якій W є C(R¹) або N,

A є необов'язково заміщеною арильною групою або необов'язково заміщеною гетероарильною групою,

X¹ є -NR³-Y¹-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂- або -CHR³-, де R³ є атом водню або необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група, або R³, необов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю або гетероатомом на арильній групі або гетероарильній групі представлений A з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури, і

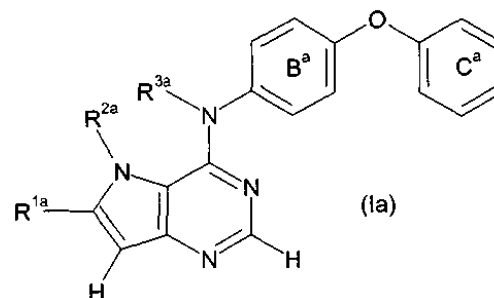
Y¹ є простий зв'язок, або необов'язково заміщений C₁₋₄ алкілен, або необов'язково заміщений -O-(C₁₋₄ алкілен)-,

R¹ є атом водню або необов'язково заміщена група зв'язана через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню, і R² є атом водню або необов'язково заміщена група зв'язана через атом вуглецю або атом сірки, або

R¹ і R², або R² і R³ є, необов'язково, зв'язаними з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури, за умови, що сполуки представлені формулами

є арильна група, гетероциклічна група, C₃₋₈ циклоалкільна група, карбамоїльна група, уреїдогрупа, C₆₋₁₈ арил-карбонільна група або C₆₋₁₈₈ арил-C₁₋₄ алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною,

[5] сполуку згадану вище в [3], в якій R¹ є групою формули -X²-R⁴, в якій X² є простий зв'язок, -NH- або -O-, і R⁴ є атом водню, ціаногрупа, або C₁₋₈



в якій R^{1a} є атом водню або необов'язково заміщена група зв'язана через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню,

R^{2a} є, необов'язково, заміщена група зв'язана через атом вуглецю або атом сірки, або

R^{1a} і R^{2a} , або R^{2a} і R^{3a} є, необов'язково, зв'язаними з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури,

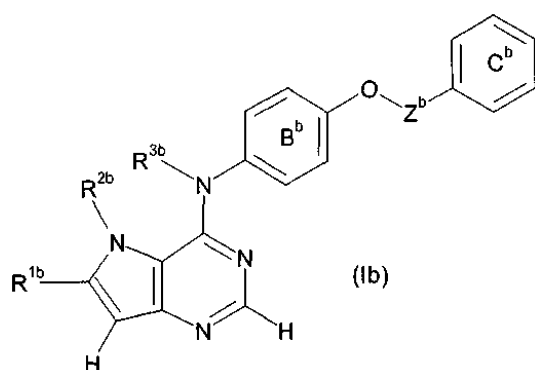
R^{3a} є атом водню або необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група, або

R^{3a} , необов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю сусідньої фенільної групи з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури,

B^a є, необов'язково, заміщеним бензольним кільцем, і

C^a є, необов'язково, заміщена C_{6-18} арильна група, або її сіль,

[16] сполуку представлену формулою:



в якій R^{1b} є атом водню або необов'язково заміщена група зв'язана через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню,

R^{2b} є, необов'язково, заміщена група зв'язана через атом вуглецю або атом сірки, або

R^{1b} і R^{2b} , або R^{2b} і R^{3b} є, необов'язково, зв'язаними з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури,

R^{3b} є атом водню або необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група, або

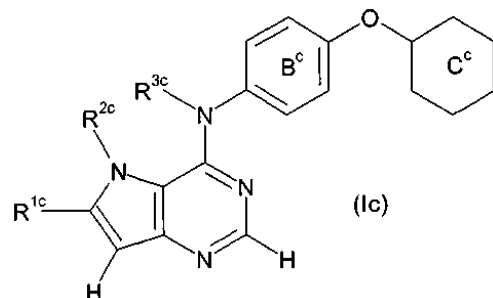
R^{3b} , необов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю сусідньої фенільної групи з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури,

B^b є, необов'язково, заміщеним бензольним кільцем, і

C^b є, необов'язково, заміщена C_{6-18} арильна група, і

Z^b є, необов'язково, заміщена C_{1-3} алкіленова група, або її сіль,

[17] сполуку представлену формулою:



в якій R^{1c} є атом водню або необов'язково заміщена група зв'язана через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню,

R^{2c} є, необов'язково, заміщена група зв'язана через атом вуглецю або атом сірки, або

R^{1c} і R^{2c} , або R^{2c} і R^{3c} є, необов'язково, зв'язаними з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури,

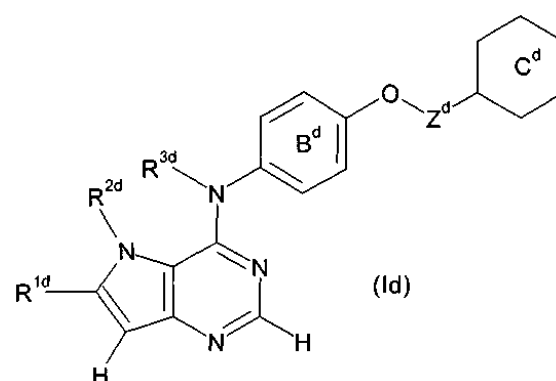
R^{3c} є атом водню або необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група, або

R^{3c} , необов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю сусідньої фенільної групи з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури,

B^c є, необов'язково, заміщеним бензольним кільцем, і

C^c є, необов'язково, заміщена гетероциклічна група, або її сіль,

[18] сполуку представлену формулою:



в якій R^{1d} є атом водню або необов'язково заміщена група зв'язана через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню,

R^{2d} є, необов'язково, заміщена група зв'язана через атом вуглецю або атом сірки, або

R^{1d} і R^{2d} , або R^{2d} і R^{3d} є, необов'язково, зв'язаними з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури,

R^{3d} є атом водню або необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група, або

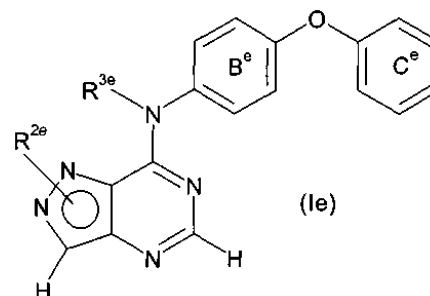
R^{3d} , необов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю сусідньої фенільної групи з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури,

B^d є, необов'язково, заміщеним бензольним кільцем, і

C^d є, необов'язково, заміщена гетероциклічна група, і

Z^d є, необов'язково, заміщена C_{1-3} алкіленова група, або її сіль,

[19] сполуку представлену формулою:



в якій R^{2e} є, необов'язково, заміщена група зв'язана через атом вуглецю або атом сірки, або R^{2e} і R^{3e} є, необов'язково, зв'язаними з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури,

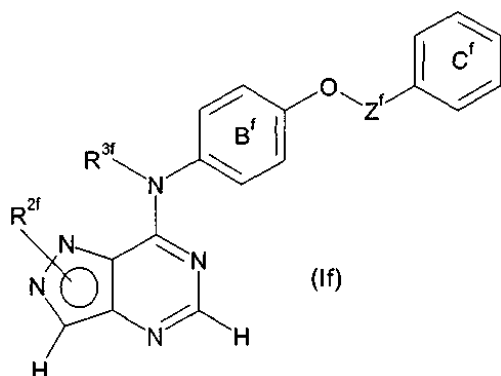
R^{3e} є атом водню або необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група, або

R^{3e} , необов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю сусідньої фенільної групи з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури,

B^e є, необов'язково, заміщеним бензольним кільцем, і

C^e є, необов'язково, заміщена C_{6-18} арильна група, або її сіль,

[20] сполуку представлену формулою:



в якій R^{2f} є, необов'язково, заміщена група зв'язана через атом вуглецю або атом сірки, або R^{2f} і R^{3f} є, необов'язково, зв'язаними з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури,

R^{3f} є атом водню або необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група, або

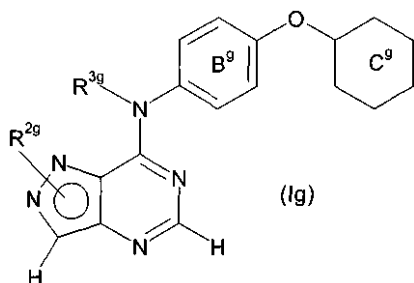
R^{3f} , необов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю сусідньої фенільної групи з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури,

B^f є, необов'язково, заміщеним бензольним кільцем, і

C^f є, необов'язково, заміщена C_{6-18} арильна група, і

Z^f є, необов'язково, заміщена C_{1-3} алкіленова група, або її сіль,

[21] сполуку представлену формулою:



в якій R^{2g} є, необов'язково, заміщена група зв'язана через атом вуглецю або атом сірки, або

R^{2g} і R^{3g} є, необов'язково, зв'язаними з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури,

R^{3g} є атом водню або необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група, або

R^{3g} , необов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю сусідньої фенільної групи з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури,

B^g є, необов'язково, заміщеним бензольним кільцем, і

C^g є, необов'язково, заміщена гетероциклічна група, або її сіль,

[22] (i) 2-{2-[4-({3-хлор-4-({3-фторбензил)окси}феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етокси}етанол,

(ii) 2-{2-[4-({3-хлор-4-({3-(трифторметил)фенокси}феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етокси}етанол,

(iii) N-{2-[4-({3-хлор-4-({3-(трифторметил)фенокси}феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-3-гідрокси-3-метилбутанамід,

(iv) N-{2-[4-({3-хлор-4-({3-(трифторметил)фенокси}феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-2-(метилсульфоніл)ацетамід,

(v) N-{2-[4-({3-хлор-4-({3-(трифторметил)фенокси}феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-2-метил-2-(метилсульфоніл)пропанамід,

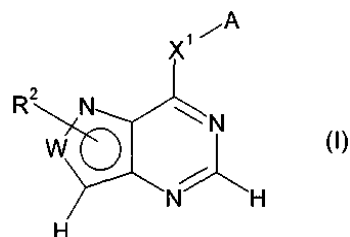
(vi) 5-{2-[2-(трет-бутилсульфон)етокси]етил}-N-{3-хлор-4-({3-(трифторметил)фенокси}феніл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-амін,

(vii) 2-(метилсульфоніл)-N-{2-[4-({3-метил-4-({3-(трифтортетокси)фенокси}феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}ацетамід,

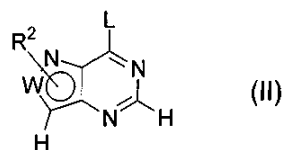
(viii) N-{2-[4-({3-хлор-4-({3-хлорфенокси}феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-2-(метилсульфоніл)ацетамід, або

(ix) N-{2-[4-({3-хлор-4-({3-(трифтортетокси)фенокси}феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-2-(метилсульфоніл)ацетамід, або сіль будь-якої з них

[23] спосіб одержання сполуки представленої формулою:



в якій кожен символ є таким як визначено вище в [1], або її сіль, який включає реакцію сполуки представленої формулою:

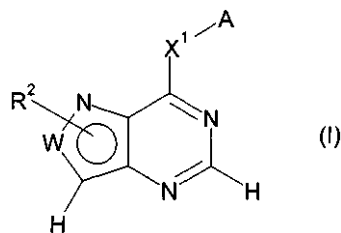


в якій L є групою, що відходить, і інші символи є такими як визначено вище в [1], або її солі з сполукою представленою формулою:

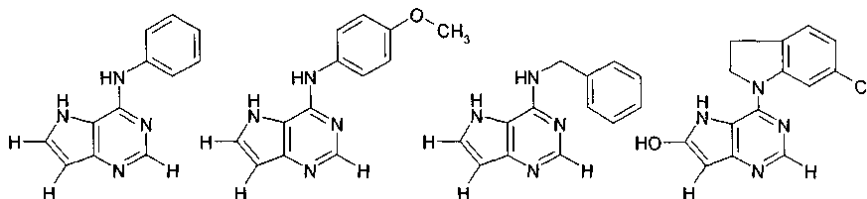


в якій G є атом водню або атом металу, і інші символи є такими як визначено вище в [1], або її сіллю,

[24] фармацевтичний агент, що включає сполуку представлену формулою:



в якій W є C(R¹) або N,



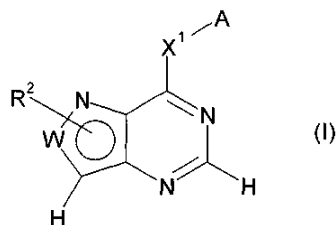
виключаються, або її сіль, або її пролікарська форма,

[25] фармацевтичний агент як визначено вище в [24], який є інгібітором тирозинкінази,

[26] фармацевтичний агент як визначено вище в [24], який є агентом для профілактики або лікування раку,

[27] фармацевтичний агент як визначено вище в [26], де раком є рак молочної залози, рак простати, рак легені, рак підшлункової залози або рак нирки,

[28] спосіб профілактики або лікування раку у ссавця, який включає введення згаданому ссавцю, ефективної кількості сполуки представленої формулою



A є необов'язково заміщеною арильною групою або необов'язково заміщеною гетероарильною групою,

X¹ є -NR³-Y¹-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂- або -CHR³-, де R³ є атом водню або необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група, або R³, необов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю або гетероатомом на арильній групі або гетероарильній групі представлений A з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури, і

Y¹ є простий зв'язок, або необов'язково заміщений C₁₋₄ алкілен, або необов'язково заміщений -O-(C₁₋₄ алкілен)-,

R¹ є атом водню або необов'язково заміщена група зв'язана через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню, і R² є атом водню або необов'язково заміщена група зв'язана через атом вуглецю або атом сірки, або

R¹ і R², або R² і R³ є, необов'язково, зв'язаними з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури, за умови, що сполуки представлені формулами

в якій W є C(R¹) або N,

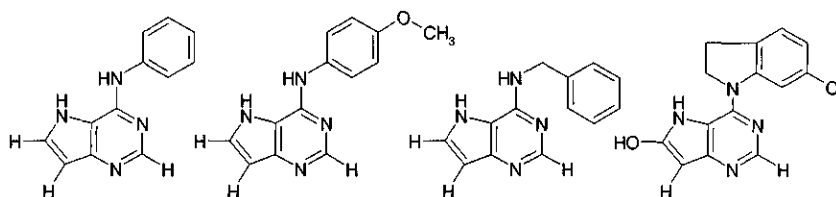
A є необов'язково заміщеною арильною групою або необов'язково заміщеною гетероарильною групою,

X¹ є -NR³-Y¹-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂- або -CHR³-, де R³ є атом водню або необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група, або R³, необов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю або гетероатомом на арильній групі або гетероарильній групі представлений A з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури, і

Y¹ є простий зв'язок, або необов'язково заміщений C₁₋₄ алкілен, або необов'язково заміщений -O-(C₁₋₄ алкілен)-,

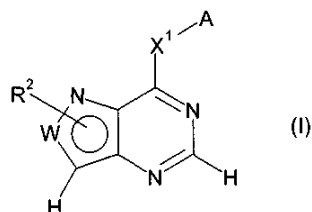
R¹ є атом водню або необов'язково заміщена група зв'язана через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню, і R² є атом водню або необов'язково заміщена група зв'язана через атом вуглецю або атом сірки, або

R¹ і R², або R² і R³ є, необов'язково, зв'язаними з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури, за умови, що сполуки представлені формулами



виключаються, або її солі, або її пролікарської форми,

[29] застосування сполуки представленої формулою:



в якій W є C(R¹) або N,

A є необов'язково заміщеною арильною групою або необов'язково заміщеною гетероарильною групою,

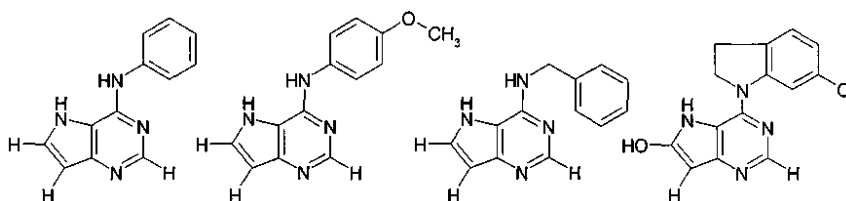
X¹ є -NR³-Y¹-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂- або -CHR³-, де R³ є атом водню або необов'язково заміщена

аліфатична вуглеводнева група, або R³, необов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю або гетероатомом на арильній групі або гетероарильній групі представлений A з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури, і

Y¹ є простий зв'язок, або необов'язково заміщений C₁-₄ алкілен, або необов'язково заміщений -O-(C₁-₄ алкілен)-,

R¹ є атом водню або необов'язково заміщена група зв'язана через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню, і R² є атом водню або необов'язково заміщена група зв'язана через атом вуглецю або атом сірки, або

R¹ і R², або R² і R³ є, необов'язково, зв'язаними з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури, за умови, що сполуки представлені формулами



виключаються, або її солі, або її пролікарської форми, для одержання агенту для профілактики або лікування раку і йому подібного.

Крім того, представлений винахід забезпечує

[30] сполуку згадана вище в [15], в якій

R²ᵃ є

(i) C₁-₈ алкільна група, C₂-₈ алкенільна група, C₂-₈ алкінільна група, C₁-₈ алкіл-карбонільна група, C₁-₈ алкілсульфонільна група, C₃-₈ циклоалкільна група, C₆-₁₈ арильна група, C₆-₁₈ арил-C₁-₄ алкільна група, C₆-₁₈ арил-карбонільна група, C₆-₁₈ арил-C₁-₄ алкіл-карбонільна група, C₆-₁₈ арил-сульфонільна група, гетероциклічна група, гетероцикл-C₁-₄ алкільна група, гетероцикл-карбонільна група або гетероцикл-C₁-₄ алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з групи (замісник групи T), яка включає

(a) галоген,

(b) оксо,

(c) необов'язково галогенований C₁-₄ алкіл,

(d) -(CH₂)ₘ-Q,

(e) -(CH₂)ₘ-Z¹-(необов'язково галогенований C₁-₄ алкіл),

(f) -(CH₂)ₘ-Z¹-C₃-₈ циклоалкіл,

(g) -(CH₂)ₘ-Z²-(CH₂)ₙ-Q,

(h) -(CH₂)ₘ-Z²-(CH₂)ₙ-Z¹-(необов'язково галогенований C₁-₄ алкіл),

(i) -(CH₂)ₘ-Z²-(CH₂)ₙ-Z¹-C₃-₈ циклоалкіл,

(j) -(CH₂)ₘ-Z¹-(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки),

(k) -(CH₂)ₘ-Z²-C₁-₄ алкокси, і

(l) -(CH₂)ₘ-Z²-(CH₂)ₙ-Z¹-(CH₂)ₙ-Z¹-C₁-₄ алкіл

де m є цілим числом від 0 до 4,

n є цілим числом від 1 до 4,

Q є гідрокси, карбокси, ціано, нітро, -NR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷, -OCONH₂ або -SO₂NR⁶R⁷,

Z¹ є -O-, -CO-, -C(OH)R⁸-, -C(=N-OR⁸)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(COR⁸)-, -N(CO₂R⁹)-, -N(SO₂R⁹)-, -CO-O-, -O-CO-, -CO-NR⁸-, -NR⁸-CO-, -NR⁸-CO₂-, -NR⁸-CO-NH-, -NR⁸-SO₂-, або -NR⁸-C(=NH)-NH-,

Z² є -O-, -CO-, -C(OH)R⁸-, -C(=N-OR⁸)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁸-, -N(COR⁸)-, -N(CO₂R⁹)-, -N(SO₂R⁹)-, -CO-O-, -O-CO-, -CO-NR⁸-, -NR⁸-CO-, -NR⁸-CO₂-, -NR⁸-CO-NH-, -NR⁸-C(=NH)-NH-, -NR⁸-SO₂-, або -SO₂-NR⁸-,

(CH₂)ₘ і (CH₂)ₙ є, необов'язково, заміщеними 1-5 замісниками, що вибирають з галогену, необов'язково галогенованого C₁-₄ алкілу і гідрокси, і коли m або n є не менше ніж 2, підгрупа -CH₂CH₂-(CH₂)ₘ і (CH₂)ₙ є, необов'язково, заміщеною -CH=CH- або -C≡C-,

R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, або R^6 і R^7 є зв'язаними утворюючи, разом з атомом азоту, 3-8-членну насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу,

R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і

R^9 є C_{1-4} алкільна група, або

(ii) карбамоїльна група, що необов'язково має 1 або 2 C_{1-8} алкільну(и) групу(и), необов'язково, заміщену замісником(ами) вибраними з замісника групи T,

де згадана карбамоїльна група має два замісники, які необов'язково утворюють, разом з сусіднім атомом азоту, 3-8-членну насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу, необов'язково, заміщену замісником(ами) вибраними з замісника групи T,

[31] сполуку згадану вище в [15], в якій

B^9 є бензольне кільце, необов'язково, заміщене 1-4 замісниками, що вибирають з галогену, C_{1-4} алкілу, гідрокси- C_{1-4} алкілу і C_{1-4} алкілокси;

C^a є фенільна група, необов'язково, заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з

(i) галоген,

(ii) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,

(iii) гідрокси- C_{1-4} алкіл,

(iv) гетероцикл- C_{1-4} алкіл (переважно, 5-8-членний гетероцикл- C_{1-4} алкіл, згаданий 5-8-членний гетероцикл має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, такий як імідазоліл, триазоліл і їм подібні),

(v) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,

(vi) C_{1-4} алкіл-карбоніл,

(vii) ціано,

(viii) карбамоїл, необов'язково, заміщений C_{1-8} алкілом, і

(ix) C_{1-4} алкокси-карбоніл;

R^{1a} є

(i) атом водню,

(ii) ціаногрупа, або

(iii) C_{1-4} алкільна група або C_{2-4} алкенільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і коли n є не менше ніж 2, підгрупа $-CH_2CH_2-(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміненою $-CH=CH-$; і

R^{2a} є C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група або C_{2-8} алкінільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраними з

(a) гідрокси,

(b) карбокси,

(c) ціано,

(d) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,

(e) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(f) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(g) $-O-(CH_2)_n-O-$ (необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(h) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$ (необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(i) $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ арил,

(j) $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,

(k) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-C_{1-4}$ алкіл,

(l) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(m) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$ (необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(n) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(o) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$ (необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(p) $-CO-NR^8-O-C_{1-4}$ алкіл,

(q) $-NR^6R^7$,

(r) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(s) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(t) $-NR^8-CO-$ (необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(u) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$,

(v) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CN$,

(w) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

(x) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(y) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$ (необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(z) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$ (необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(aa) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ циклоалкіл,

(bb) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(cc) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(dd) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(ee) $-NR^8-CO-NH-O-C_{1-4}$ алкіл,

(ff) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(gg) $-NR^8-C(=NH)-NH-C_{1-4}$ алкіл,

(hh) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(ii) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(jj) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

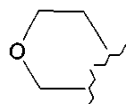
(kk) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, і

(ll) $-NR^8-CO-$ (необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраними з гідрокси, C_{1-4} алкілу, необов'язково окисленого C_{1-4} алкілтію, $-CO-C_{1-4}$ алкілу, $-CO-O-C_{1-4}$ алкілу, $-CO-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-CONH_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ алкілу, $-SO_2-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-SO_2NH_2$ і їм подібних),

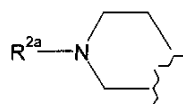
в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеними галогенованим C_{1-4} алкілом або гідрокси, і коли n є не менше ніж 2, підгрупа $-CH_2CH_2-(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміненою $-CH=CH-$;

R^{3a} є атом водню або C_{1-6} алкільна група; або

R^{1a} і R^{2a} є, необов'язково, зв'язаними утворюючи



або



; або

R^{2a} і R^{3a} є, необов'язково, зв'язаними утворюючи C_{2-4} алкілен, необов'язково, заміщений іміногрупою,

особливо переважно, R^{2a} є C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група або C_{2-8} алкінільна група (особливо, C_{1-8} алкільна група), кожна з яких є,

необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраними з

- (a) гідрокси,
- (b) карбокси,
- (c) ціано,
- (d) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,
- (e) $-O-(CH_2)_n-OH$ (в якій $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним гідрокси),
- (f) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,
- (g) $-O-(CH_2)_n-O$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
- (h) $-O-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
- (i) $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ арил,
- (j) $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,
- (k) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-C_{1-4}$ алкіл,
- (l) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,
- (m) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
- (n) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,
- (o) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
- (p) $-CO-NR^8-O-C_{1-4}$ алкіл,
- (q) $-NR^6R^7$,
- (r) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,
- (s) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,
- (t) $-NR^8-CO$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
- (u) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ (в якій $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним необов'язково галогенованим C_{1-4} алкілом або гідрокси),
- (v) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CN$,
- (w) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$ (коли n є не менше ніж 2, підгрупа $-CH_2CH_2-$ $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміненою $-CH=CH-$),
- (x) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,
- (y) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
- (z) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл) (де $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним C_{1-4} алкілом),
- (aa) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ циклоалкіл,
- (bb) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,
- (cc) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,
- (dd) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,
- (ee) $-NR^8-CO-NH-O-C_{1-4}$ алкіл,
- (ff) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,
- (gg) $-NR^8-C(=NH)-NH-C_{1-4}$ алкіл,
- (hh) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,
- (ii) $-S-(CH_2)_n-OH$,
- (jj) $-SO-(CH_2)_n-OH$,
- (kk) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, і
- (ll) $-NR^8-CO$ -(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраними з гідрокси, C_{1-4} алкілу, необов'язково окисленого C_{1-4} алкілтію, $-CO-C_{1-4}$ алкілу, $-CO-O-C_{1-4}$ алкілу, $-CO-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-CONH_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ алкілу, $-SO_2-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-SO_2NH_2$ і їм подібних),

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або

C_{1-4} алкільна група, R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група,

[32] сполуку згадану вище в [15], в якій

V^a є бензольне кільце, необов'язково, заміщене 1-4 замісниками, що вибирають з галогену і необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу;

C^a є фенільна група заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з

- (i) галоген,
- (ii) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,
- (iii) гідрокси- C_{1-4} алкіл,
- (iv) гетероцикл- C_{1-4} алкіл (переважно, 5-8-членний гетероцикл- C_{1-4} алкіл, згаданий 5-8-членний гетероцикл має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, такий як імідазол і їм подібні),
- (v) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,
- (vi) ціано, і
- (vii) карбамоїл, необов'язково, заміщений C_{1-8} алкілом;

R^{1a} є атом водню;

R^{2a} є C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група або C_{2-8} алкінільна група, кожна з яких є заміщеною замісником(ами) вибраними з

- (a) гідрокси,
- (b) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,
- (c) $-O-(CH_2)_n-OH$,
- (d) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,
- (e) $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,
- (f) $-O-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
- (g) $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ арил,
- (h) $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,
- (i) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
- (j) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,
- (k) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
- (l) $-NR^6R^7$,
- (m) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,
- (n) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,
- (o) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$,
- (p) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,
- (q) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
- (r) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
- (s) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ циклоалкіл,
- (t) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,
- (u) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,
- (v) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,
- (w) $-S-(CH_2)_n-OH$,
- (x) $-SO-(CH_2)_n-OH$,
- (y) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, і
- (z) $-NR^8-CO$ -(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраними з гідрокси, C_{1-4} алкілу, необов'язково окисленого C_{1-4} алкілтію, $-CO-C_{1-4}$ алкі-

- (g) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
 (h) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,
 (i) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
 (j) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,
 (k) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ (де $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним C_{1-4} алкілом),
 (l) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,
 (m) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
 (n) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл) (де $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним C_{1-4} алкілом),
 (o) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ циклоалкіл,
 (p) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,
 (q) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,
 (r) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,
 (s) $-S-(CH_2)_n-OH$,
 (t) $-SO-(CH_2)_n-OH$,
 (u) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, і
 (v) $-NR^8-CO$ -(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраним з гідрокси, C_{1-4} алкілу, необов'язково окисленого C_{1-4} алкілію, $-CO-C_{1-4}$ алкілу, $-CO-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-CONH_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ алкілу, $-SO_2-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-SO_2NH_2$ і їм подібних),

в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група,
 (iii) C_{2-8} алкенільна група, необов'язково, заміщена гідрокси, або
 (iv) C_{2-8} алкінільна група, необов'язково, заміщена гідрокси,

[34] сполуку згадану вище в [16], в якій

R^{2b} є (i) C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група, C_{2-8} алкінільна група, C_{1-8} алкіл-карбонільна група, C_{1-8} алкілсульфонільна група, C_{3-8} циклоалкільна група, C_{6-18} арильна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, C_{6-18} арил-карбонільна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, C_{6-18} арил-сульфонільна група, гетероциклічна група, гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, гетероцикл-карбонільна група або гетероцикл- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з групи (замісник групи T), що включає

- (a) галоген,
 (b) оксо,
 (c) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,
 (d) $-(CH_2)_m-Q$,
 (e) $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
 (f) $-(CH_2)_m-Z^1-C_{3-8}$ циклоалкіл,
 (g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$,
 (h) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
 (i) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-C_{3-8}$ циклоалкіл,
 (j) $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому

азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки),

(k) $-(CH_2)_m-Z^2-C_{1-4}$ алкокси, і

(l) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-C_{1-4}$ алкіл

де m є цілим числом від 0 до 4, n є цілим числом від 1 до 4,

Q є гідрокси, карбокси, ціано, нітро, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, $-OCONH_2$ або $-SO_2NR^6R^7$,

Z^1 є $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, або $-NR^8-C(=NH)-NH-$,

Z^2 є $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^8-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-C(=NH)-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, або $-SO_2-NR^8-$,

$(CH_2)_m$ і $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеними 1-5 замісниками, що вибирають з галогену, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу і гідрокси, і коли m або n є не менше ніж 2, підгрупа $-CH_2CH_2-(CH_2)_m$ і $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеною $-CH=CH-$ або $-C\equiv C-$,

R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, або R^6 і R^7 є зв'язаними утворюючи, разом з атомом азоту, 3-8-членну насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу,

R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і R^9 є C_{1-4} алкільна група, або

(ii) карбамоільна група, що необов'язково має 1 або 2 C_{1-8} алкільні(і) групу(и), необов'язково, заміщену замісником(ами) вибраними з замісника групи T,

де карбамоільна група має два замісники і вони, необов'язково, утворюють, разом з сусіднім атомом азоту, 3-8-членну насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу, необов'язково, заміщену замісником(ами) вибраними з замісника групи T,

[35] сполуку згадану вище в [16], в якій

B^b є бензольне кільце, необов'язково, заміщене галогеном;

C^b є фенільна група, необов'язково, заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з галогену, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу і ціано;

R^{1b} є (i) атом водню, або

(ii) C_{2-4} алкенільна група, необов'язково, заміщена гідрокси;

R^{2b} є

(i) C_{1-8} алкільна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

(a) галоген,

(b) гідрокси,

(c) C_{1-4} алкілокси,

(d) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(e) $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(f) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(g) $-NR^6R^7$, і

(h) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група,

(ii) C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

- (a) C_{1-4} алкіл, що необов'язково має гідрокси,
 (b) карбокси,
 (c) C_{1-4} алкокси-карбоніл,
 (d) 5-8-членний гетеро цикл-карбоніл, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки, що необов'язково має замісник(и) вибраний з гідрокси і C_{1-4} алкілу, і
 (e) C_{1-4} алкіл-карбамоїл, що необов'язково має замісник(и) вибраний з гідрокси і карбамоїлу,
 (iii) C_{6-18} арил-карбонільна група, необов'язково, заміщена C_{1-4} алкокси,
 (iv) C_{6-18} арил-сульфонільна група, необов'язково, заміщена C_{1-4} алкокси, або
 (v) 5-8-членний гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки, який є, необов'язково, заміщеним замісником(ами) вибраними з

- (a) карбокси, і
 (b) C_{1-4} алкокси-карбоніл;
 R^{3b} є атом водню або C_{1-6} алкільна група; або R^{2b} і R^{3b} є, необов'язково, зв'язаними утворюючи C_{2-4} алкілен; і
 Z^b є C_{1-3} алкіленова група,
 [36] сполуку згадану вище в [16], в якій
 V^b є бензольне кільце, необов'язково, заміщене галогеном;

- C^b є фенільна група, необов'язково, заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з галогену і необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу;
 R^{1b} є атом водню;
 R^{2b} є C_{1-8} алкільна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

- (a) гідрокси,
 (b) $-O-(CH_2)_n-OH$,
 (c) $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,
 (d) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,
 (e) $-NR^8R^7$, і
 (f) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,
 в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група;

- R^{3b} є атом водню або C_{1-6} алкільна група; і
 Z^b є C_{1-3} алкіленова група,
 [37] сполуку згадану вище в [36], в якій
 V^b є бензольне кільце, необов'язково, заміщене галогеном;

- C^b є фенільна група, необов'язково, заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з галогену і необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу;
 R^{1b} є атом водню;
 R^{2b} є C_{1-8} алкільна група заміщена замісником(ами) вибраними з

- (a) $-O-(CH_2)_n-OH$,
 (b) $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл, і
 (c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,
 в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група;

- R^{3b} є атом водню або C_{1-6} алкільна група; і
 Z^b є метиленова група,
 [38] сполуку згадану вище в [17], в якій

- R^{2c} є (i) C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група, C_{2-8} алкінільна група, C_{1-8} алкіл-карбонільна група, C_{1-8} алкілсульфонільна група, C_{3-8} циклоалкільна група, C_{6-18} арильна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, C_{6-18} арил-карбонільна група, C_{6-18}

арил- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, C_{6-18} арил-сульфонільна група, гетероциклічна група, гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, гетероцикл-карбонільна група або гетероцикл- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з групи (замісник групи T), що включає

- (a) галоген,
 (b) оксо,
 (c) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,
 (d) $-(CH_2)_m-Q$,
 (e) $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
 (f) $-(CH_2)_m-Z^1-C_{3-8}$ циклоалкіл,
 (g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$,
 (h) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
 (i) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-C_{3-8}$ циклоалкіл,
 (j) $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки),

- (k) $-(CH_2)_m-Z^2-C_{1-4}$ алкокси, і
 (l) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-C_{1-4}$ алкіл
 де m є цілим числом від 0 до 4, n є цілим числом від 1 до 4,

Q є гідрокси, карбокси, ціано, нітро, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$ або $-SO_2NR^6R^7$,

Z^1 є $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, або $-NR^8-C(=NH)-NH-$,

Z^2 є $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^8$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-C(=NH)-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, або $-SO_2-NR^8$,

$(CH_2)_m$ і $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеними 1-5 замісниками, що вибирають з галогену, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу і гідрокси, і коли m або n є не менше ніж 2, підгрупа $-CH_2CH_2-(CH_2)_m$ і $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеною $-CH=CH-$,

R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, або R^6 і R^7 є зв'язаними утворюючи, разом з атомом азоту, 3-8-членну насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу,

R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і R^9 є C_{1-4} алкільна група, або

(ii) карбамоїльна група, що необов'язково має 1 або 2 C_{1-8} алкільну(и) групу(и), необов'язково, заміщену замісником(ами) вибраними з замісника групи T,

де карбамоїльна група має два замісники і вони, необов'язково, утворюють, разом з сусіднім атомом азоту, 3-8-членну насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу, необов'язково, заміщену замісником(ами) вибраними з замісника групи T,

[39] сполуку згадану вище в [17], в якій

V^c є бензольне кільце, необов'язково, заміщене 1-4 замісниками, що вибирають з галогену і необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу;

C^c є 5-8-членна гетероциклічна група, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки (наприклад, піридил, піримідиніл, 4-піперидил), яка є необов'язково заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з

- (i) галоген,
- (ii) C_{1-4} алкіл,
- (iii) C_{1-4} алкіл-карбоніл,
- (iv) необов'язково галогенований C_{1-4} алкокси-карбоніл,

- (v) C_{3-8} циклоалкіл-карбоніл, і
- (vi) карбамоїльна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

- (a) необов'язково галогенований C_{1-8} алкіл,
- (b) C_{3-8} циклоалкіл, і
- (c) C_{6-18} арил, необов'язково, заміщений замісником(ами) вибраним з галогену, C_{1-4} алкілу і C_{1-4} алкілокси;

- R^{1c} є (i) атом водню,
- (ii) C_{2-4} алкенільна група, необов'язково, заміщена гідрокси, або
- (iii) 5-8-членна гетероциклічна група, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки;

- R^{2c} є
- (i) C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

- (a) галоген,
- (b) гідрокси,
- (c) C_{1-4} алкілокси,
- (d) карбокси,
- (e) C_{1-4} алкокси-карбоніл,
- (f) $-O-(CH_2)_n-OH$,
- (g) $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,
- (h) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$, і
- (i) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл

в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, або

- (ii) C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена C_{1-4} алкілом, що необов'язково має гідрокси;

- R^{3c} є атом водню або C_{1-6} алкільна група; або
- R^{2c} і R^{3c} є, необов'язково, зв'язаними утворюючи C_{2-4} алкілен,

[40] сполуку згадану вище в [17], в якій B^c є бензольне кільце, необов'язково, заміщене 1-4 замісниками, що вибирають з галогену і C_{1-4} алкілу;

C^c є 5-8-членна гетероциклічна група, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки, яка є необов'язково заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з

- (i) C_{1-4} алкіл,
- (ii) C_{1-4} алкіл-карбоніл,
- (iii) необов'язково галогенований C_{1-4} алкокси-карбоніл,

- (iv) C_{3-8} циклоалкіл-карбоніл, і
- (v) карбамоїльна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

- (a) необов'язково галогенований C_{1-8} алкіл,
- (b) C_{3-8} циклоалкіл, і
- (c) C_{6-18} арил, необов'язково, заміщений галоген;

- R^{1c} є атом водню;
- R^{2c} є C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

- (a) гідрокси,
 - (b) C_{1-4} алкілокси,
 - (c) $-O-(CH_2)_n-OH$,
 - (d) $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл, і
 - (e) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл
- в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група;

R^{3c} є атом водню або C_{1-6} алкільна група, [41] сполуку згадану вище в [40], в якій R^{2c} є C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

- (a) $-O-(CH_2)_n-OH$, і
 - (b) $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,
- в якій n є цілим числом від 1 до 4, [42] сполуку згадану вище в [18], в якій B^d є бензольне кільце, необов'язково, заміщене галогеном;

C^d є 5-8-членна гетероциклічна група, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки;

- R^{1d} є атом водню;
- R^{2d} є
- (i) C_{1-4} алкіл, необов'язково, заміщений замісником(ами) вибраним з

- (a) C_{1-4} алкілокси,
 - (b) $-O-(CH_2)_n-OH$, і
 - (c) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл
- в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, або

- (ii) 5-8-членний гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраними з

- (a) карбокси, і
- (b) C_{1-4} алкокси-карбоніл;
- R^{3d} є атом водню або C_{1-6} алкільна група; і
- Z^d є C_{1-3} алкіленова група,

[43] сполуку згадану вище в [18], в якій B^d є бензольне кільце, необов'язково, заміщене галогеном;

C^d є 5-8-членна гетероциклічна група, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки;

- R^{1d} є атом водню;
- R^{2d} є C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена C_{1-4} алкілокси;
- R^{3d} є атом водню або C_{1-6} алкільна група; і
- Z^d є метиленова група,

[44] сполуку згадану вище в [19], в якій R^{2e} є (i) C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група, C_{2-8} алкінільна група, C_{1-8} алкіл-карбонільна група, C_{1-8} алкілсульфонільна група, C_{3-8} циклоалкільна група, C_{6-18} арильна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, C_{6-18} арил-карбонільна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, C_{6-18} арил-сульфонільна група, гетероциклічна група, гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, гетероцикл-карбонільна група або гетероцикл- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з групи (замісник групи T), що включає

- (a) галоген,
- (b) оксо,
- (c) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,
- (d) $-(CH_2)_m-Q$,

(е) $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(f) $-(CH_2)_m-Z^1-C_{3-8}$ циклоалкіл,

(g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$,

(h) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(i) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-C_{3-8}$ циклоалкіл,

(j) $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки),

(k) $-(CH_2)_m-Z^2-C_{1-4}$ алкокси, і

(l) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-C_{1-4}$ алкіл

де m є цілим числом від 0 до 4, n є цілим числом від 1 до 4,

Q є гідрокси, карбоксі, ціано, нітро, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$ або $-SO_2NR^6R^7$,

Z^1 є $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, або $-NR^8-C(=NH)-NH-$,

Z^2 є $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^8-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-C(=NH)-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, або $-SO_2-NR^8-$,

$(CH_2)_m$ і $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеними 1-5 замісниками, що вибирають з галогену, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу і гідрокси, і коли m або n є не менше ніж 2, підгрупа $-CH_2CH_2-(CH_2)_m$ і $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміненою $-CH=CH-$,

R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, або R^6 і R^7 є зв'язаними утворюючи, разом з атомом азоту, 3-8-членну насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу,

R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і R^9 є C_{1-4} алкільна група, або

(ii) карбамоїльна група, що необов'язково має 1 або 2 C_{1-8} алкільну(и) групу(и), необов'язково, заміщену замісником(ами) вибраними з замісника групи Т,

де карбамоїльна група має два замісники і вони, необов'язково, утворюють, разом з сусіднім атомом азоту, 3-8-членну насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу, необов'язково, заміщену замісником(ами) вибраними з замісника групи Т,

[45] сполуку згадану вище в [19], в якій

B^e є бензольне кільце, необов'язково, заміщене галогеном;

C^e є фенільна група, необов'язково, заміщена необов'язково галогенованим C_{1-4} алкілом;

R^{2e} є C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена $-O-(CH_2)_n-OH$, в якій n є цілим числом від 1 до 4,

[46] сполуку згадану вище в [19], в якій

B^e є бензольне кільце, необов'язково, заміщене галогеном;

C^e є фенільна група, необов'язково, заміщена необов'язково галогенованим C_{1-4} алкілом;

R^{2e} є C_{1-4} алкільна група заміщена $-O-(CH_2)_n-OH$, в якій n є цілим числом від 1 до 4,

[47] сполуку згадану вище в [20], в якій

R^{2f} є (i) C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група, C_{2-8} алкінільна група, C_{1-8} алкіл-карбонільна група, C_{1-8} алкілсульфонільна група, C_{3-8} циклоалкільна група, C_{6-18} арильна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, C_{6-18} арил-карбонільна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, C_{6-18} арил-сульфонільна група, гетероциклічна група, гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, гетероцикл-карбонільна група або гетероцикл- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з групи (замісник групи Т), що включає

(a) галоген,

(b) оксо,

(c) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,

(d) $-(CH_2)_m-Q$,

(e) $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(f) $-(CH_2)_m-Z^1-C_{3-8}$ циклоалкіл,

(g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$,

(h) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(i) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-C_{3-8}$ циклоалкіл,

(j) $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки),

(k) $-(CH_2)_m-Z^2-C_{1-4}$ алкокси, і

(l) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-C_{1-4}$ алкіл

де m є цілим числом від 0 до 4, n є цілим числом від 1 до 4,

Q є гідрокси, карбоксі, ціано, нітро, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$ або $-SO_2NR^6R^7$,

Z^1 є $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, або $-NR^8-C(=NH)-NH-$,

Z^2 є $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^8-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-C(=NH)-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, або $-SO_2-NR^8-$,

$(CH_2)_m$ і $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеними 1-5 замісниками, що вибирають з галогену, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу і гідрокси, і коли m або n є не менше ніж 2, підгрупа $-CH_2CH_2-(CH_2)_m$ і $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміненою $-CH=CH-$,

R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, або R^6 і R^7 є зв'язаними утворюючи, разом з атомом азоту, 3-8-членну насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу,

R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і R^9 є C_{1-4} алкільна група, або

(ii) карбамоїльна група, що необов'язково має 1 або 2 C_{1-8} алкільну(и) групу(и), необов'язково, заміщену замісником(ами) вибраними з замісника групи Т,

де карбамоїльна група має два замісники і вони, необов'язково, утворюють, разом з сусіднім атомом азоту, 3-8-членну насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу, необов'язково

во, заміщену замісником(ами) вибраними з замісника групи Т,

[48] сполуку згадану вище в [20], в якій

B^f є бензольне кільце, необов'язково, заміщене галогеном;

C^f є фенільна група, необов'язково, заміщена галогеном; R^{2f} є

(i) C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з групи, яка містить

(a) гідрокси,

(b) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(c) $-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(d) $-NR^8-(CH_2)_n$ -гетероциклічна група (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки), і

(e) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група,

(ii) C_{6-18} арильна група, необов'язково, заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з групи, яка містить

(a) C_{1-4} алкіл, необов'язково, заміщений замісником(ами) вибраним з гідрокси, $-NR^8-(CH_2)_n-OH$, $-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкілу, $-NR^8-(CH_2)_n$ -гетероциклічної групи (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки) і $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкілу, і

(b) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

де n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, або

(iii) C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з групи, яка містить

(a) карбокси,

(b) C_{1-4} алкокси-карбоніл, і

(c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група;

R^{3f} є атом водню або C_{1-6} алкільна група; або

R^{2f} і R^{3f} є, необов'язково, зв'язаними утворюючи C_{2-4} алкілен; і

Z^f є C_{1-3} алкіленова група,

[49] сполуку згадану вище в [20], в якій

B^f є бензольне кільце, необов'язково, заміщене галогеном;

C^f є фенільна група, необов'язково, заміщена галогеном;

R^{2f} є C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з групи, яка містить

(a) гідрокси, і

(b) $-O-(CH_2)_n-OH$, в якій n є цілим числом від 1 до 4;

R^{3f} є атом водню або C_{1-6} алкільна група; і

Z^f є метилен,

[50] сполуку згадану вище в [49], в якій

R^{2f} є C_{1-4} алкільна група заміщена $-O-(CH_2)_n-OH$, в якій n є цілим числом від 1 до 4,

[51] сполуку згадану вище в [21], в якій

R^{2g} є (i) C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група, C_{2-8} алкінільна група, C_{1-8} алкіл-карбонільна

група, C_{1-8} алкілсульфонільна група, C_{3-8} циклоалкільна група, C_{6-18} арильна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, C_{6-18} арил-карбонільна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, C_{6-18} арил-сульфонільна група, гетероциклічна група, гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, гетероцикл-карбонільна група або гетероцикл- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з групи (замісник групи Т), що включає

(a) галоген,

(b) оксо,

(c) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,

(d) $-(CH_2)_m-Q$,

(e) $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(f) $-(CH_2)_m-Z^1-C_{3-8}$ циклоалкіл,

(g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$,

(h) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(i) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-C_{3-8}$ циклоалкіл,

(j) $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки),

(k) $-(CH_2)_m-Z^2-C_{1-4}$ алкокси, і

(l) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-C_{1-4}$ алкіл

де m є цілим числом від 0 до 4, n є цілим числом від 1 до 4,

Q є гідрокси, карбокси, ціано, нітро, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$ або $-SO_2NR^6R^7$,

Z^1 є $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, або $-NR^8-C(=NH)-NH-$,

Z^2 є $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^8-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-C(=NH)-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, або $-SO_2-NR^8-$,

$(CH_2)_m$ і $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеними 1-5 замісниками, що вибирають з галогену, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу і гідрокси, і коли m або n є не менше ніж 2, підгрупа $-CH_2CH_2-(CH_2)_m$ і $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеною $-CH=CH-$,

R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, або R^6 і R^7 є зв'язаними утворюючи, разом з атомом азоту, 3-8-членну насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу,

R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і R^9 є C_{1-4} алкільна група, або

(ii) карбамоільна група, що необов'язково має 1 або 2 C_{1-8} алкільну(і) групу(и), необов'язково, заміщену замісником(ами) вибраними з замісника групи Т,

де карбамоільна група має два замісники і вони, необов'язково, утворюють, разом з сусіднім атомом азоту, 3-8-членну насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу, необов'язково, заміщену замісником(ами) вибраними з замісника групи Т,

[52] сполуку згадану вище в [21], в якій

B^9 є бензольне кільце, необов'язково, заміщене C_{1-4} алкілом;

C^9 є 5-8-членна гетероциклічна група, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною C_{1-4} алкілом;

R^{2g} є

(i) C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена гідрокси,

(ii) C_{6-18} арильна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

(a) нітро,

(b) аміно,

(c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(d) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(e) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

(f) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-COOH$

(g) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CO_2-C_{1-4}$ алкіл, і

(h) $-NR^8-CO-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

де m є цілим числом від 0 до 4, n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, або

(iii) C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

(a) карбокси,

(b) C_{1-4} алкокси-карбоніл, і

(c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група;

R^{3g} є атом водню або C_{1-6} алкільна група; або

R^{2g} і R^{3g} є, необов'язково, зв'язаними утворюючи C_{2-4} алкілен,

[53] сполуку згадану вище в [21], в якій R^{2g} є

(i) C_{6-18} арильна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

(a) нітро,

(b) аміно,

(c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(d) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(e) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

(f) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-COOH$

(g) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CO_2-C_{1-4}$ алкіл, і

(h) $-NR^8-CO-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

де m є цілим числом від 0 до 4, n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, або

(ii) C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група заміщена замісником(ами) вибраними з

(a) карбокси,

(b) C_{1-4} алкокси-карбоніл, і

(c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група,

[54] сполуку згадану вище в [1], в якій A є C_{6-18} арильна група заміщена замісником(ами) вибраними з

(i) фенілоксигрупа, необов'язково, заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з

(a) галоген,

(b) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,

(c) гідрокси- C_{1-4} алкіл,

(d) гетероцикл- C_{1-4} алкіл (переважно, 5-8-членний гетероцикл- C_{1-4} алкіл, згаданий 5-8-членний гетероцикл має 1-3 гетероатоми, що ви-

бирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисненого атому сірки, такий як імідазоліл, триазоліл і їм подібні),

(e) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,

(f) C_{1-4} алкіл-карбоніл,

(g) ціано,

(h) карбамоїл, необов'язково, заміщений C_{1-8} алкілом, і

(i) C_{1-4} алкокси-карбоніл,

(ii) феніл- C_{1-3} алкілоксигрупа, необов'язково, заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з

(a) галоген,

(b) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,

(c) гідрокси- C_{1-4} алкіл,

(d) гетероцикл- C_{1-4} алкіл (переважно, 5-8-членний гетероцикл- C_{1-4} алкіл, згаданий 5-8-членний гетероцикл має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисненого атому сірки, такий як імідазоліл, триазоліл і їм подібні),

(e) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,

(f) C_{1-4} алкіл-карбоніл,

(g) ціано,

(h) карбамоїл, необов'язково, заміщений C_{1-8} алкілом, і

(i) C_{1-4} алкокси-карбоніл,

(iii) 5-8-членна гетероциклоксигрупа, що містить 1-3 гетероатоми, які вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки, яка є необов'язково заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з

(a) галоген,

(b) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,

(c) гідрокси- C_{1-4} алкіл,

(d) гетероцикл- C_{1-4} алкіл (переважно, 5-8-членний гетероцикл- C_{1-4} алкіл, згаданий 5-8-членний гетероцикл має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисненого атому сірки, такий як імідазоліл, триазоліл і їм подібні),

(e) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,

(f) C_{1-4} алкіл-карбоніл,

(g) ціано,

(h) карбамоїл, необов'язково, заміщений C_{1-8} алкілом, і

(i) C_{1-4} алкокси-карбоніл, і

(iv) 5-8-членний гетероцикл- C_{1-3} алкілокси, що містить 1-3 гетероатоми, які вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки, що є необов'язково заміщеним 1-5 замісниками, які вибирають з

(a) галоген,

(b) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,

(c) гідрокси- C_{1-4} алкіл,

(d) гетероцикл- C_m алкіл (переважно, 5-8-членний гетероцикл- C_{1-4} алкіл, згаданий 5-8-членний гетероцикл має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисненого атому сірки, такий як імідазоліл, триазоліл і їм подібні),

(e) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,

(f) C_{1-4} алкіл-карбоніл,

(g) ціано,

(h) карбамоїл, необов'язково, заміщений C_{1-8} алкілом, і

(i) C_{1-4} алкокси-карбоніл;

де C_{6-18} арильна група є, необов'язково, додатково заміщеною 1-4 замісниками, що вибирають з галогену, C_{1-4} алкілу, гідрокси- C_{1-4} алкілу і C_{1-4} алкілокси;

R^1 є

(i) атом водню,

(ii) ціаногрупа, або

(iii) C_{1-4} алкільна група або C_{2-4} алкенільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і коли n є не менше ніж 2, підгрупа $-CH_2CH_2-$ (CH_2) $_n$ є, необов'язково, заміненою $-CH=CH-$;

R^2 є C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група або C_{2-8} алкінільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраними з

(a) гідрокси,

(b) карбокси,

(c) ціано,

(d) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,

(e) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(f) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(g) $-O-(CH_2)_n-O-$ (необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(h) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$ (необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(i) $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ арил,

(j) $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,

(k) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-C_{1-4}$ алкіл,

(l) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(m) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$ (необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(n) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(o) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$ (необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(p) $-CO-NR^8-O-C_{1-4}$ алкіл,

(q) $-NR^6R^7$,

(r) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(s) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(t) $-NR^8-CO-$ (необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(u) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$,

(v) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CN$,

(w) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

(x) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(y) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$ (необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(z) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$ (необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(aa) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ циклоалкіл,

(bb) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(cc) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(dd) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(ee) $-NR^8-CO-NH-O-C_{1-4}$ алкіл,

(ff) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(gg) $-NR^8-C(=NH)-NH-C_{1-4}$ алкіл,

(hh) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(ii) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(jj) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

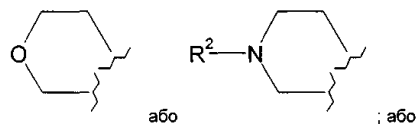
(kk) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, і

(ll) $-NR^8-CO-$ (необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраним з гідрокси, C_{1-4} алкілу, необов'язково окисленого C_{1-4} алкілітію, $-CO-C_{1-4}$ алкілу, $-CO-O-C_{1-4}$ алкілу, $-CO-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-CONH_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ алкілу, $-SO_2-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-SO_2NH_2$ і їм подібних),

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, (CH_2) $_n$ є, необов'язково, заміщений галогенований C_{1-4} алкіл або гідрокси, і коли n є не менше ніж 2, підгрупа $-CH_2CH_2-$ (CH_2) $_n$ є, необов'язково, заміненою $-CH=CH-$;

R^3 є атом водню або C_{1-6} алкільна група; або,

R^1 і R^2 є, необов'язково, зв'язаними утворюючи



R^2 і R^3 є, необов'язково, зв'язаними утворюючи C_{2-4} алкілен, необов'язково, заміщений іміногрупою.

Особливо переважно, R^2 є C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група або C_{2-8} алкінільна група (особливо C_{1-8} алкільна група), кожна з яких є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраними з

(a) гідрокси,

(b) карбокси,

(c) ціано,

(d) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,

(e) $-O-(CH_2)_n-OH$ (в якій (CH_2) $_n$ є, необов'язково, заміщеним гідрокси),

(f) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(g) $-O-(CH_2)_n-O-$ (необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(h) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$ (необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(i) $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ арил,

(j) $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,

(k) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-C_{1-4}$ алкіл,

(l) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(m) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$ (необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(n) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(o) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$ (необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(p) $-CO-NR^8-O-C_{1-4}$ алкіл,

(q) $-NR^6R^7$,

(r) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(s) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(t) $-NR^8-CO-$ (необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(u) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ (в якій (CH_2) $_n$ є, необов'язково, заміщеним необов'язково галогенованим C_{1-4} алкілом або гідрокси),

(v) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CN}$,
 (w) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^6\text{R}^7$ (коли n є не менше ніж 2, підгрупа $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ $(\text{CH}_2)_n$ є, необов'язково, заміненою $-\text{CH}=\text{CH}-$),

(x) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкіл,
 (y) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(z) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл) (де $(\text{CH}_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним C_{1-4} алкілом),

(aa) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{3-8}$ циклоалкіл,

(bb) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^8-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ алкіл,

(cc) $-\text{NR}^8-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ алкіл,

(dd) $-\text{NR}^8-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ алкіл,

(ee) $-\text{NR}^8-\text{CO}-\text{NH}-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкіл,

(ff) $-\text{NR}^8-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкіл,

(gg) $-\text{NR}^8-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкіл,

(hh) $-\text{NR}^8-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ алкіл,

(ii) $-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$,

(jj) $-\text{SO}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$,

(kk) $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$, і

(ll) $-\text{NR}^8-\text{CO}$ -(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраним з гідрокси, C_{1-4} алкілу, необов'язково окисленого C_{1-4} алкілію, $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{CONH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ і їм подібних),

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група,

[55] сполуку згадану вище в [1], в якій

A є C_{6-18} арильна група заміщена замісником(ами) вибраними з

(i) фенілоксигрупа заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з

(a) галоген,

(b) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,

(c) гідрокси- C_{1-4} алкіл,

(d) гетероцикл- C_{1-4} алкіл (переважно, 5-8-членний гетероцикл- C_{1-4} алкіл, згаданий 5-8-членний гетероцикл має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, такий як імідазоліл і їм подібні),

(e) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,

(f) ціано,

(g) карбамоїл, необов'язково, заміщений C_{1-8} алкілом, і

(h) C_{1-4} алкокси-карбоніл,

(ii) феніл- C_{1-3} алкілоксигрупа заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з

(a) галоген,

(b) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,

(c) гідрокси- C_{1-4} алкіл,

(d) гетероцикл- C_{1-4} алкіл (переважно, 5-8-членний гетероцикл- C_{1-4} алкіл, згаданий 5-8-членний гетероцикл має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, такий як імідазоліл і їм подібні),

во окисленого атому сірки, такий як імідазоліл і їм подібні),

(e) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,

(f) ціано,

(g) карбамоїл, необов'язково, заміщений C_{1-8} алкілом, і

(h) C_{1-4} алкокси-карбоніл,

(iii) 5-8-членна гетероциклоксигрупа, що містить 1-3 гетероатоми, які вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки, яка є заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з

(a) галоген,

(b) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,

(c) гідрокси- C_{1-4} алкіл,

(d) гетероцикл- C_{1-4} алкіл (переважно, 5-8-членний гетероцикл- C_{1-4} алкіл, згаданий 5-8-членний гетероцикл має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, такий як імідазоліл і їм подібні),

(e) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,

(f) ціано,

(g) карбамоїл, необов'язково, заміщений C_{1-8} алкілом, і

(h) C_{1-4} алкокси-карбоніл, і

(iv) 5-8-членний гетероцикл- C_{1-3} алкілокси, що містить 1-3 гетероатоми, які вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки, яка є заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з

(a) галоген,

(b) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,

(c) гідрокси- C_{1-4} алкіл,

(d) гетероцикл- C_{1-4} алкіл (переважно, 5-8-членний гетероцикл- C_{1-4} алкіл, згаданий 5-8-членний гетероцикл має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, такий як імідазоліл і їм подібні),

(e) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,

(f) ціано,

(g) карбамоїл, необов'язково, заміщений C_{1-8} алкілом, і

(h) C_{1-4} алкокси-карбоніл;

в якій C_{6-18} арильна група є, необов'язково, додатково заміщеною 1-4 замісниками, що вибирають з галогену і необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу;

R^1 є атом водню;

R^2 є C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група або C_{2-8} алкінільна група, кожна з яких є заміщеною замісником(ами) вибраними з

(a) гідрокси,

(b) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,

(c) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$,

(d) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}_2$,

(e) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкіл,

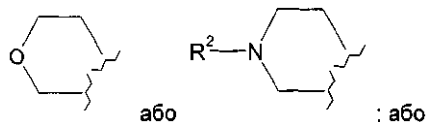
(f) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(g) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{6-18}$ арил,

(h) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$,

(i) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^8-\text{SO}_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

- (j) $-\text{CO}-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$,
 (k) $-\text{CO}-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
 (l) $-\text{NR}^6\text{R}^7$,
 (m) $-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$,
 (n) $-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ алкіл,
 (o) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$,
 (p) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкіл,
 (q) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
 (r) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
 (s) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{3-8}$ циклоалкіл,
 (t) $-\text{NR}^8-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ алкіл,
 (u) $-\text{NR}^8-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ алкіл,
 (v) $-\text{NR}^8-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ алкіл,
 (w) $-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$,
 (x) $-\text{SO}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$,
 (y) $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$, і
 (z) $-\text{NR}^8-\text{CO}$ -(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраним з гідрокси, C_{1-4} алкілу, необов'язково окисленого C_{1-4} алкілію, $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{CONH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ і їм подібних), в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і $(\text{CH}_2)_n$ є, необов'язково, заміщеною C_{1-4} алкілом або гідрокси);
 R^3 є атом водню або C_{1-6} алкільна група; або,
 R^1 і R^2 є, необов'язково, зв'язаними утворюючи



- R^2 і R^3 є, необов'язково, зв'язаними утворюючи C_{2-4} алкілен,
 особливо переважно, R^2 є C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група або C_{2-8} алкінільна група (особливо, C_{1-8} алкільна група), кожна з яких є заміщеною замісником(ами) вибраними з
 (a) гідрокси,
 (b) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,
 (c) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ (в якій $(\text{CH}_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним гідрокси),
 (d) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}_2$,
 (e) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкіл,
 (f) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
 (g) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{6-18}$ арил,
 (h) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$,
 (i) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^8-\text{SO}_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
 (j) $-\text{CO}-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$,
 (k) $-\text{CO}-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
 (l) $-\text{NR}^6\text{R}^7$,
 (m) $-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$,

- (n) $-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ алкіл,
 (o) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ (де $(\text{CH}_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним C_{1-4} алкілом),
 (p) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкіл,
 (q) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
 (r) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл) (де $(\text{CH}_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним C_{1-4} алкілом),
 (s) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{3-8}$ циклоалкіл,
 (t) $-\text{NR}^8-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ алкіл,
 (u) $-\text{NR}^8-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ алкіл,
 (v) $-\text{NR}^8-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ алкіл,
 (w) $-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$,
 (x) $-\text{SO}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$,
 (y) $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$, і
 (z) $-\text{NR}^8-\text{CO}$ -(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраним з гідрокси, C_{1-4} алкілу, необов'язково окисленого C_{1-4} алкілію, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{CONH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ і їм подібних), в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група,
 [56] сполуку згадану вище в [55], в якій R^2 є (i) C_{5-8} алкільна група заміщена гідрокси,
 (ii) C_{1-8} алкільна група заміщена замісником(ами) вибраними з
 (a) галогенований C_{1-4} алкілокси,
 (b) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$,
 (c) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}_2$,
 (d) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
 (e) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
 (f) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{6-18}$ арил,
 (g) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^8-\text{SO}_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
 (h) $-\text{CO}-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$,
 (i) $-\text{CO}-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
 (j) $-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ алкіл,
 (k) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$,
 (l) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкіл,
 (m) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
 (n) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
 (o) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{3-8}$ циклоалкіл,
 (p) $-\text{NR}^8-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ алкіл,
 (q) $-\text{NR}^8-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ алкіл,
 (r) $-\text{NR}^8-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ алкіл,
 (s) $-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$,
 (t) $-\text{SO}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$,
 (u) $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$, і
 (v) $-\text{NR}^8-\text{CO}$ -(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого

атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраним з гідрокси, C_{1-4} алкілу, необов'язково окисленого C_{1-4} алкілтію, $-CO-C_{1-4}$ алкілу, $-CO-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-CONH_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ алкілу, $-SO_2-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-SO_2NH_2$ і їм подібних),

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеною C_{1-4} алкілом,

(iii) C_{2-8} алкенільна група, необов'язково, заміщена гідрокси, або

(iv) C_{2-8} алкінільна група, необов'язково, заміщена гідрокси,

особливо переважно, R^2 є

(i) C_{5-8} алкільна група заміщена гідрокси,

(ii) C_{1-8} алкільна група заміщена замісником(ами) вибраними з

(a) галогенований C_{1-4} алкілокси,

(b) $-O-(CH_2)_n-OH$ (в якій $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним гідрокси),

(c) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(d) $-O-(CH_2)_n-O$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(e) $-O-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(f) $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ арил,

(g) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(h) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(i) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(j) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(k) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ (де $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним C_{1-4} алкілом),

(l) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(m) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(n) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл) (де $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним C_{1-4} алкілом),

(o) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ циклоалкіл,

(p) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(q) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(r) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(s) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(t) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(u) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, і

(v) $-NR^8-CO$ -(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраним з гідрокси, C_{1-4} алкілу, необов'язково окисленого C_{1-4} алкілтію, $-CO-C_{1-4}$ алкілу, $-CO-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-CONH_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ алкілу, $-SO_2-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-SO_2NH_2$ і їм подібних),

в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група,

(iii) C_{2-8} алкенільна група, необов'язково, заміщена гідрокси, або

(iv) C_{2-8} алкінільна група, необов'язково, заміщена гідрокси,

[57] сполуку згадану вище в [1], яку вибирають з наступних (A)-(H):

(A) сполука (I), в якій

$W \in CR^1$;

A є фенілокси- C_{6-18} арильна група, в якій фенілоксизамісник є, необов'язково, заміщеним 1-5 замісниками, що вибирають з

(i) галоген,

(ii) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,

(iii) гідрокси- C_{1-4} алкіл,

(iv) гетероцикл- C_{1-4} алкіл (переважно, 5-8-членний гетероцикл- C_{1-4} алкіл, згаданий 5-8-членний гетероцикл має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, такий як імідазоліл, триазоліл і їм подібні),

(v) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,

(vi) C_{1-4} алкіл-карбоніл,

(vii) ціано,

(viii) карбамоїл, необов'язково, заміщений C_{1-8} алкілом, і

(ix) C_{1-4} алкокси-карбоніл, і

C_{6-18} арильний замісник є, необов'язково, додатково заміщеним 1-4 замісниками, що вибирають з галогену, C_{1-4} алкілу, гідрокси- C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкілокси, карбокси і C_{1-4} алкокси-карбонілу;

X^1 є $-NR^{3'}$, в якій $R^{3'}$ є атом водню або C_{1-6} алкільна група;

R^1 є

(i) атом водню,

(ii) ціаногрупа, або

(iii) C_{1-4} алкільна група або C_{2-4} алкенільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і коли n є не менше ніж 2, підгрупа $-CH_2CH_2-$ $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміненою $-CH=CH-$; і

R^2 є (i) атом водню або

(ii) C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група або C_{2-8} алкінільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраними з

(a) гідрокси,

(b) карбокси,

(c) ціано,

(d) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,

(e) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(f) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(g) $-O-(CH_2)_n-O$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(h) $-O-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(i) $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ арил,

(j) $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,

(k) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-C_{1-4}$ алкіл,

(l) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(m) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(n) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(o) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(p) $-CO-NR^8-O-C_{1-4}$ алкіл,

(q) $-NR^6R^7$,

(r) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

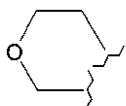
(s) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

- (t) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{необов'язково галогенований } \text{C}_{1-4} \text{ алкіл}),$
 (u) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH},$
 (v) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CN},$
 (w) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^6\text{R}^7,$
 (x) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{1-4} \text{ алкіл},$
 (y) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}-(\text{необов'язково галогенований } \text{C}_{1-4} \text{ алкіл}),$
 (z) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-(\text{необов'язково галогенований } \text{C}_{1-4} \text{ алкіл}),$
 (aa) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{3-8} \text{ циклоалкіл},$
 (bb) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^8-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4} \text{ алкіл},$
 (cc) $-\text{NR}^8-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4} \text{ алкіл},$
 (dd) $-\text{NR}^8-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4} \text{ алкіл},$
 (ee) $-\text{NR}^8-\text{CO}-\text{NH}-\text{O}-\text{C}_{1-4} \text{ алкіл},$
 (ff) $-\text{NR}^8-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{1-4} \text{ алкіл},$
 (gg) $-\text{NR}^8-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-\text{C}_{1-4} \text{ алкіл},$
 (hh) $-\text{NR}^8-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4} \text{ алкіл},$
 (ii) $-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH},$
 (jj) $-\text{SO}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH},$
 (kk) $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{OH},$
 (ll) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{необов'язково заміщена гетероциклічна група})$

(переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраним з гідрокси, C_{1-4} алкілу, необов'язково окисленого C_{1-4} алкілтію, $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{CONH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ і їм подібних),

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, $(\text{CH}_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним необов'язково галогенованим C_{1-4} алкілом або гідрокси, і коли n є не менше ніж 2, підгрупа $-\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n$ є, необов'язково, заміненою $-\text{CH}=\text{CH}-$; або

R^1 і R^2 є, необов'язково, зв'язаними утворюючи



; або

R^2 і R^3 є, необов'язково, зв'язаними утворюючи C_{2-4} алкілен, необов'язково, заміщений іміногрупою,

особливо переважно, R^{2a} є C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група або C_{2-8} алкінільна група (особливо, C_{1-8} алкільна група), кожна з яких є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраними з

- (a) гідрокси,
 (b) карбокси,
 (c) ціано,
 (d) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,
 (e) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ (в якій $(\text{CH}_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним гідрокси),
 (f) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}_2,$
 (g) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{необов'язково галогенований } \text{C}_{1-4} \text{ алкіл}),$

- (h) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-(\text{необов'язково галогенований } \text{C}_{1-4} \text{ алкіл}),$
 (i) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{6-18} \text{ арил},$
 (j) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{OH},$
 (k) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^8-\text{CO}-\text{C}_{1-4} \text{ алкіл},$
 (l) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4} \text{ алкіл},$
 (m) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^8-\text{SO}_2-(\text{необов'язково галогенований } \text{C}_{1-4} \text{ алкіл}),$
 (n) $-\text{CO}-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{OH},$
 (o) $-\text{CO}-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-(\text{необов'язково галогенований } \text{C}_{1-4} \text{ алкіл}),$
 (p) $-\text{CO}-\text{NR}^8-\text{O}-\text{C}_{1-4} \text{ алкіл},$
 (q) $-\text{NR}^6\text{R}^7,$
 (r) $-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{OH},$
 (s) $-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4} \text{ алкіл},$
 (t) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{необов'язково галогенований } \text{C}_{1-4} \text{ алкіл}),$

(u) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ (в якій $(\text{CH}_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним необов'язково галогенованим C_{1-4} алкілом або гідрокси),

(v) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CN},$
 (w) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^6\text{R}^7$ (коли n є не менше ніж 2, підгрупа

$-\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n$ є, необов'язково, заміненою $-\text{CH}=\text{CH}-$),

(x) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{1-4} \text{ алкіл},$
 (y) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}-(\text{необов'язково галогенований } \text{C}_{1-4} \text{ алкіл}),$

(z) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-(\text{необов'язково галогенований } \text{C}_{1-4} \text{ алкіл})$ (де $(\text{CH}_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним C_{1-4} алкілом),

- (aa) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{3-8} \text{ циклоалкіл},$
 (bb) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^8-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4} \text{ алкіл},$
 (cc) $-\text{NR}^8-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4} \text{ алкіл},$
 (dd) $-\text{NR}^8-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4} \text{ алкіл},$
 (ee) $-\text{NR}^8-\text{CO}-\text{NH}-\text{O}-\text{C}_{1-4} \text{ алкіл},$
 (ff) $-\text{NR}^8-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{1-4} \text{ алкіл},$
 (gg) $-\text{NR}^8-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-\text{C}_{1-4} \text{ алкіл},$
 (hh) $-\text{NR}^8-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4} \text{ алкіл},$
 (ii) $-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH},$
 (jj) $-\text{SO}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH},$
 (kk) $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{OH},$
 (ll) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{необов'язково заміщена гетероциклічна група})$

(переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраним з гідрокси, C_{1-4} алкілу, необов'язково окисленого C_{1-4} алкілтію, $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{CONH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ і їм подібних),

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група,

(B) сполука (I), в якій

$\text{W} \in \text{CR}^1;$

A є феніл- C_{1-3} алкілокси- C_{6-18} арильна група, в якій фенільний замісник moiety є, необов'язково, заміщеним 1-5 замісниками, що вибирають з галогену, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу і ціано, і

C_{6-18} арильний замісник є, необов'язково, додатково заміщеним 1-4 замісниками, що вибира-

ють з галогену, C_{1-4} алкілу, що необов'язково має гідрокси і C_{1-4} алкілокси;

X^1 є $-NR^{3'}$, в якій $R^{3'}$ є атом водню або C_{1-6} алкільна група;

R^1 є (i) атом водню,

(ii) C_{1-4} алкільна група або C_{2-4} алкенільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраними з

(a) гідрокси,

(b) аміно,

(c) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$, і

(d) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і коли n є не менше ніж 2, підгрупа $-CH_2-CH_2-(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміненою $-CH=CH-$, або

(iii) C_{6-18} арильна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

(a) аміно,

(b) карбокси, і

(c) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл

в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, або

(iv) 5-8-членна гетероциклічна група, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки; і

R^2 є (i) атом водню,

(ii) C_{1-8} алкільна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

(a) галоген,

(b) гідрокси,

(c) C_{1-4} алкілокси,

(d) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(e) $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(f) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(g) $-NR^6R^7$, і

(h) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група,

(iii) C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

(a) C_{1-4} алкіл, що необов'язково має гідрокси,

(b) карбокси,

(c) C_{1-4} алкокси-карбоніл,

(d) 5-8-членний гетеро цикл-карбоніл, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки, що необов'язково має замісник(и) вибраний з гідрокси і C_{1-4} алкілу, і

(e) C_{1-4} алкіл-карбамоїл, що необов'язково має замісник(и) вибраний з гідрокси і карбамоїлу,

(iv) C_{6-18} арил-карбонільна група, необов'язково, заміщена C_{1-4} алкокси,

(v) C_{6-18} арил-сульфонільна група, необов'язково, заміщена C_{1-4} алкокси, або

(vi) 5-8-членний гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраним з

(a) карбокси, і

(b) C_{1-4} алкокси-карбоніл; або

R^2 і $R^{3'}$ є, необов'язково, зв'язаними утворюючи C_{2-4} алкілен,

(C) сполука (I), в якій W є CR^1 ;

A є 5-8-членна гетероциклокси- C_{6-18} арильна група, що містить 1-3 гетероатоми, які вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки, в якій гетероциклокси замісник є, необов'язково, заміщеним 1-5 замісниками, що вибирають з

(i) галоген,

(ii) C_{1-4} алкіл,

(iii) C_{1-4} алкіл-карбоніл,

(iv) необов'язково галогенований C_{1-4} алкокси-карбоніл,

(v) C_{3-8} циклоалкіл-карбоніл, і

(vi) карбамоїльна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

(a) необов'язково галогенований C_{1-8} алкіл,

(b) C_{3-8} циклоалкіл, і

(c) C_{6-18} арил, необов'язково, заміщений замісником(ами) вибраним з галогену, C_{1-4} алкілу і C_{1-4} алкілокси, і

C_{6-18} арильний замісник є, необов'язково, додатково заміщеним 1-4 замісниками, що вибирають з галогену і необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу;

X^1 є $-NR^{3'}$, в якій $R^{3'}$ є атом водню або C_{1-6} алкільна група;

R^1 є (i) атом водню,

(ii) C_{1-4} алкільна група або C_{2-4} алкенільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраними з

(a) гідрокси,

(b) аміно,

(c) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$, і

(d) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і коли n є не менше ніж 2, підгрупа $-CH_2CH_2-(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміненою $-CH=CH-$,

(iii) C_{6-18} арильна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

(a) C_{1-4} алкіл, необов'язково, заміщений замісником(ами) вибраним з гідрокси, $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкілу і $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкілу,

(b) аміно,

(c) C_{1-4} алкілокси,

(d) карбокси, і

(e) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, або

(iv) 5-8-членна гетероциклічна група, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки; і

R^2 є (i) атом водню,

(ii) C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

(a) галоген,

(b) гідрокси,

(c) C_{1-4} алкілокси,

(d) карбокси,

(e) C_{1-4} алкокси-карбоніл,

(f) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(g) $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(h) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$, і

(i) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл

в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, або

(iii) C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена C_{1-4} алкілом, що необов'язково має гідрокси; або

R^2 і R^3 є, необов'язково, зв'язаними утворюючи C_{2-4} алкілен,

(D) сполука (I), в якій

W є CR^1 ;

A є 5-8-членний гетероцикл- C_{1-3} алкілокси- C_{6-18} арильна група, що містить 1-3 гетероатоми, які вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки

в якій C_{6-18} арильний замісник є, необов'язково, додатково заміщеним галогеном;

X^1 є $-NR^3$ -, в якій R^3 є атом водню або C_{1-6} алкільна група;

R^1 є (i) атом водню або

(ii) 5-8-членна гетероциклічна група, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки; і

R^2 є (i) атом водню,

(ii) C_{1-4} алкіл, необов'язково, заміщений замісником(ами) вибраним з

(a) C_{1-4} алкілокси,

(b) $-O-(CH_2)_n-OH$, і

(c) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл

в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, або

(iii) 5-8-членний гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраним з

(a) карбокси, і

(b) C_{1-4} алкокси-карбоніл,

(E) сполука (I), в якій

W є N ;

A є фенілокси- C_{6-18} арильна група, в якій фенілокси замісник є, необов'язково, заміщеним 1-5 замісниками, що вибирають з необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу і ціано, і

C_{6-18} арильний замісник є, необов'язково, додатково заміщеним 1-4 замісниками, що вибирають з галогену і C_{1-4} алкілу;

X^1 є $-NR^3$ -, в якій R^3 є атом водню або C_{1-6} алкільна група; і

R^2 є (i) атом водню або

(ii) C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена $-O-(CH_2)_n-OH$, в якій n є цілим числом від 1 до 4,

(F) сполука (I), в якій

W є N ;

A є феніл- C_{1-3} алкілокси- C_{6-18} арильна група, в якій фенільний замісник є, необов'язково, заміщеним 1-5 замісниками, що вибирають з галогену і ціано, і

C_{6-18} арильний замісник є, необов'язково, додатково заміщеним 1-4 замісниками, що вибирають з галогену і C_m алкілу;

X^1 є $-NR^3$ -, в якій R^3 є атом водню або C_{1-6} алкільна група; і

R^2 є (i) атом водню,

(ii) C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з групи, яка містить

(a) гідрокси,

(b) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(c) $-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(d) $-NR^8-(CH_2)_n$ -гетероциклічна група (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки), і

(e) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл

в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група,

(iii) C_{6-18} арильна група, необов'язково, заміщена C_{1-4} алкілом, необов'язково, заміщеним замісником(ами) вибраним з гідрокси, $-NR^8-(CH_2)_n-OH$, $-NR^8-(CH_2)_n$ -гетероциклічної групи (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки) і $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл, або

(iv) C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з групи, яка містить

(a) карбокси,

(b) C_{1-4} алкокси-карбоніл, і

(c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл

в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група; або

R^2 і R^3 є, необов'язково, зв'язаними утворюючи C_{2-4} алкілен,

(G) сполука (I), в якій

W є N ;

A є 5-8-членна гетероциклокси- C_{1-8} арильна група, що містить 1-3 гетероатоми, які вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки в якій гетероциклокси замісник є, необов'язково, заміщеним C_{1-4} алкілом, і

C_{6-18} арильний замісник є, необов'язково, додатково заміщеним C_{1-4} алкілом;

X^1 є $-NR^3$ -, в якій R^3 є атом водню або C_{1-6} алкільна група; і

R^2 є (i) атом водню,

(ii) C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена гідрокси,

(iii) C_{6-18} арильна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

(a) нітро,

(b) аміно,

(c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(d) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(e) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^9R^7$,

(f) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-COOH$

(g) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CO_2-C_{1-4}$ алкіл, і

(h) $-NR^8-CO-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл

де m є цілим числом від 0 до 4, n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, або

(iv) C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

(a) карбокси,

(b) C_{1-4} алкокси-карбоніл,

(c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група; або

R^2 і R^3 є, необов'язково, зв'язаними утворюючи C_{2-4} алкілен,

(H) сполука (I), в якій

W є CH ;

А є C_{6-18} арильна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

(а) карбокси,

(b) C_{1-4} алкокси-карбоніл,

(c) 5-8-членна гетероцикл-карбонільна група, що містить 1-3 гетероатоми, які вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки (переважно, 5-8-членна циклічна аміно-карбонільна група, що необов'язково має 1 або 2 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки), яка є, необов'язково, заміщеною C_{6-18} арил- C_{1-4} алкілом;

(d) карбамоїльна група, необов'язково, заміщена C_{6-18} арил- C_{1-4} алкілом, і

(е) уреїдогрупа, необов'язково, заміщена C_{6-18} арил- C_{1-4} алкілом;

X^1 є $-NR^{3'}$, в якій $R^{3'}$ є атом водню або C_{1-6} алкільна група; і R^2 є атом водню,

[58] сполуку згадану вище в [1], в якій А є (i) C_{6-18} арильна група або (ii) 5-8-членна гетероарильна група, що містить, як атом (кільцевий атом), який складає кільцеву систему, 1-4 гетероатоми, що вибирають з атому кисню, необов'язково окисленого атому сірки і атому азоту (переважно, атом кисню, атом сірки і атом азоту), кожна з яких є, необов'язково, заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з галогену, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу, гідрокси, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкілоксиметилу, гідрокси- C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкіл-карбонілу, карбокси, C_{1-4} алкокси-карбонілу, ціано, карбамоїлу, сульфамойлу, нітро, аміно, C_{1-4} алкіл-карбоніламіно, C_{1-4} алкокси-карбоніламіно, C_{1-4} алкілсульфоніламіно і групи формули $-Y^2-B$,

в якій Y^2 є простий зв'язок, $-O-$, $-O-(C_{1-3}$ алкілен)-, $-NH-$ або $-S-$,

В є

(А) (i) C_{6-18} арильна група, (ii) 5-8-членна гетероарильна група, що містить, як атом (кільцевий атом), який складає кільцеву систему, 1-4 гетероатоми, що вибирають з атому кисню, необов'язково окисленого атому сірки і атому азоту (переважно, атом кисню, атом сірки і атом азоту) або насичена або ненасичена аліфатична гетероциклічна група, (iii) C_{3-8} циклоалкільна група, (iv) карбамоїльна група, (v) C_{6-18} арил-карбонільна група або (vi) C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з галогену, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу, гідрокси, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкілоксиметилу, гідрокси- C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкіл-карбонілу, карбокси, C_{1-4} алкокси-карбонілу, ціано, карбамоїлу, сульфамойлу, нітро, аміно, C_{1-4} алкіл-карбоніламіно, C_{1-4} алкокси-карбоніламіно і C_{1-4} алкілсульфоніламіно або

(В) уреїдогрупа, що необов'язково має 1 або 2 C_{1-8} алкілну(и) групу(и), необов'язково, заміщену замісником(ами) вибраними з замісника групи Т,

де уреїдогрупа має два замісники і вони, необов'язково, утворюють, разом з сусіднім атомом азоту, 3-8-членну насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу, необов'язково, заміщену замісником(ами) вибраними з замісника групи Т,

де замісником групи Т є група, що містить

(а) галоген,

(b) оксо,

(c) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,

(d) $-(CH_2)_m-Q$,

(е) $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(f) $-(CH_2)_m-Z^1-C_{3-8}$ циклоалкіл,

(g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$,

(h) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(i) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-C_{3-8}$ циклоалкіл,

(j) $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки),

(k) $-(CH_2)_m-Z^2-C_{1-4}$ алкокси, і

(l) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-C_{1-4}$ алкіл

де m є цілим числом від 0 до 4, n є цілим числом від 1 до 4,

Q є гідрокси, карбокси, ціано, нітро, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, $-OCONH_2$ або $-SO_2NR^6R^7$,

Z^1 є $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, або $-NR^8-C(=NH)-NH-$,

Z^2 є $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^8$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-C(=NH)-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, або $-SO_2-NR^8$,

$(CH_2)_m$ і $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеними 1-5 замісниками, що вибирають з галогену, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу і гідрокси, і коли m або n є не менше ніж 2, підгрупа $-CH_2CH_2-(CH_2)_m$ і $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеною $-CH=CH-$ або $-C\equiv C-$,

R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, або R^6 і R^7 утворюють, разом з атомом азоту, 3-8-членну насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу необов'язково заміщену 1-5 замісниками, що вибирають з галогену, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу, гідрокси, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкілоксиметилу, гідрокси C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкіл-карбонілу, карбокси, C_{1-4} алкокси-карбонілу, ціано, карбамоїлу, сульфамойлу, нітро, аміно, C_{1-4} алкіл-карбоніламіно, C_{1-4} алкокси-карбоніламіно і C_{1-4} алкілсульфоніламіно,

R^8 є атом водню або C_{1-4} алкіл, і R^9 є C_{1-4} алкіл,

R^3 є (i) атом водню, або

(ii) C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група, C_{2-8} алкінільна група або C_{3-8} циклоалкільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною 1-3 замісниками, що вибирають з галогену, гідрокси, C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкіл-карбонілу, карбокси, C_{1-4} алкокси-карбонілу, ціано, карбамоїлу, сульфамойлу, нітро, аміно, C_{1-4} алкіл-карбоніламіно, C_{1-4} алкокси-карбоніламіно і C_{1-4} алкілсульфоніламіно, або

R^3 , необов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю або гетероатомом на арильній групі або гетероарильній групі представлений А утворюючи насичений або ненасичений 4-8-членний азот-вмісний гетероцикл, який є, необов'язково, заміщеним 1-3

замісниками, що вибирають з галогену, гідрокси, C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкіл-карбонілу, карбокси, C_{1-4} алкокси-карбонілу, ціано, карбамоїлу, сульфамойлу, нітро, аміно, C_{1-4} алкіл-карбоніламіно, C_{1-4} алкокси-карбоніламіно і C_{1-4} алкілсульфоніламіно,

Y^1 є (i) простий зв'язок або

(ii) C_{1-4} алкілен або $-O-(C_{1-4} \text{ алкілен})-$, кожен з яких є, необов'язково, заміщеним 1-3 замісниками, що вибирають з галогену, гідрокси, C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкіл-карбонілу, карбокси, C_{1-4} алкокси-карбонілу, ціано, карбамоїлу, сульфамойлу, нітро, аміно, C_{1-4} алкіл-карбоніламіно, C_{1-4} алкокси-карбоніламіно і C_{1-4} алкілсульфоніламіно,

R^1 є (i) атом водню або

(ii) група представлена формулою $-X^2-R^4$, в якій X^2 є простий зв'язок, $-NH-$ або $-O-$, і

R^4 є (i) атом водню,

(ii) ціаногрупа,

(iii) C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група, C_{2-8} алкінільна група, C_{1-8} алкіл-карбонільна група, C_{3-8} циклоалкільна група, C_{6-18} арильна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, C_{6-18} арил-карбонільна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, гетероциклічна група (наприклад, 5-8-членна гетероарильна група, що містить, як атом (кільцевий атом), який складає кільцеву систему, 1-4 гетероатоми, що вибирають з атому кисню, необов'язково окисленого атому сірки і атому азоту (переважно, атом кисню, атом сірки і атом азоту) або насичена або ненасичена аліфатична гетероциклічна група), гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, гетероцикл-карбонільна група або гетероцикл- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з замісника групи T, або

(iv) карбамоїльна група, що необов'язково має 1 або 2 C_{1-8} алкільну(i) групу(и), необов'язково, заміщену замісником(ами) вибраними з замісника групи T,

де карбамоїльна група має два замісники і вони, необов'язково, утворюють, разом з сусіднім атомом азоту, 3-8-членну насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу, необов'язково, заміщену замісником(ами) вибраними з замісника групи T,

R^2 є (i) атом водню,

(ii) C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група, C_{2-8} алкінільна група, C_{1-8} алкіл-карбонільна група, C_{1-8} алкілсульфонільна група, C_{3-8} циклоалкільна група, C_{6-18} арильна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, C_{6-18} арил-карбонільна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, C_{6-18} арил-сульфонільна група, гетероциклічна група, гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, гетероцикл-карбонільна група або гетероцикл- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з замісника групи T, або

(iii) карбамоїльна група, що необов'язково має 1 або 2 C_{1-8} алкільну(i) групу(и), необов'язково, заміщену замісником(ами) вибраними з замісника групи T,

де карбамоїльна група має два замісники і вони, необов'язково, утворюють, разом з сусіднім атомом азоту, 3-8-членну насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу, яка є, необов'язково,

в'язково, заміщеною замісником(ами) вибраними з замісника групи T, або

R^1 і R^2 , або R^2 і R^3 є, необов'язково, зв'язаними утворюючи насичений або ненасичений 4-8-членний гетероцикл, необов'язково, заміщений 1-5 замісниками, що вибирають з замісника групи T,

[59] сполуку згадану вище в [15], в якій

R^{1a} є (i) атом водню або

(ii) група представлена формулою $-X^2-R^4$, в якій X^2 є простий зв'язок, $-NH-$ або $-O-$, і

R^4 є (i) атом водню,

(ii) ціаногрупа,

(iii) C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група, C_{2-8} алкінільна група, C_{1-8} алкіл-карбонільна група, C_{3-8} циклоалкільна група, C_{6-18} арильна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, C_{6-18} арил-карбонільна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, гетероциклічна група (наприклад, 5-8-членна гетероарильна група, що містить, як атом (кільцевий атом), який складає кільцеву систему, 1-4 гетероатоми, що вибирають з атому кисню, необов'язково окисленого атому сірки і атому азоту (переважно, атом кисню, атом сірки і атом азоту) або насичена або ненасичена аліфатична гетероциклічна група), гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, гетероцикл-карбонільна група або гетероцикл- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з замісника групи T, або

(iv) карбамоїльна група, що необов'язково має 1 або 2 C_{1-8} алкільну(i) групу(и), необов'язково, заміщену замісником(ами) вибраними з замісника групи T,

де карбамоїльна група має два замісники і вони, необов'язково, утворюють, разом з сусіднім атомом азоту, 3-8-членну насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраними з замісника групи T,

R^{2a} є (i) атом водню,

(ii) C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група, C_{2-8} алкінільна група, C_{1-8} алкіл-карбонільна група, C_{1-8} алкілсульфонільна група, C_{3-8} циклоалкільна група, C_{6-18} арильна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, C_{6-18} арил-карбонільна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, C_{6-18} арил-сульфонільна група, гетероциклічна група, гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, гетероцикл-карбонільна група або гетероцикл- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з замісника групи T, або

(iii) карбамоїльна група, що необов'язково має 1 або 2 C_{1-8} алкільну(i) групу(и), необов'язково, заміщену замісником(ами) вибраними з замісника групи T,

де карбамоїльна група має два замісники і вони, необов'язково, утворюють, разом з сусіднім атомом азоту, 3-8-членну насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраними з замісника групи T, або

R^{1a} і R^{2a} , або R^{2a} і R^{3a} є, необов'язково, зв'язаними утворюючи насичений або ненасичений 4-8-членний гетероцикл, необов'язково, заміщений 1-5 замісниками, що вибирають з замісника групи T,

R^{3a} є (i) атом водню, або

(ii) C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група, C_{2-8} алкінільна група або C_{3-8} циклоалкільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною 1-3 замісниками, що вибирають з галогену, гідрокси, C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкіл-карбонілу, карбокси, C_{1-4} алкокси-карбонілу, ціано, карбамоїлу, сульфамойлу, нітро, аміно, C_{1-4} алкіл-карбоніламіно, C_{1-4} алкокси-карбоніламіно і C_{1-4} алкілсульфоніламіно, або

R^{3a} , необов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю сусідньої фенільної групи утворюючи насичений або ненасичений 4-8-членний азот-вмісний гетероцикл, який є, необов'язково, заміщеним 1-3 замісниками, що вибирають з галогену, гідрокси, C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкіл-карбонілу, карбокси, C_{1-4} алкокси-карбонілу, ціано, карбамоїлу, сульфамойлу, нітро, аміно, C_{1-4} алкіл-карбоніламіно, C_{1-4} алкокси-карбоніламіно і C_{1-4} алкілсульфоніламіно,

B^a є бензольне кільце, необов'язково, заміщене 1-5 замісниками, що вибирають з галогену, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу, гідрокси, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкілоксиметилу, гідрокси- C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкіл-карбонілу, карбокси, C_{1-4} алкокси-карбонілу, ціано, карбамоїлу, сульфамойлу, нітро, аміно, C_{1-4} алкіл-карбоніламіно, C_{1-4} алкокси-карбоніламіно і C_{1-4} алкілсульфоніламіно, і

C^a є C_{6-18} арильна група, необов'язково, заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з галогену, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу, гідрокси, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкілоксиметилу, гідрокси- C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкіл-карбонілу, карбокси, C_{1-4} алкокси-карбонілу, ціано, карбамоїлу, сульфамойлу, нітро, аміно, C_{1-4} алкіл-карбоніламіно, C_{1-4} алкокси-карбоніламіно і C_{1-4} алкілсульфоніламіно,

[60] сполуку згадану вище в [16], в якій

R^{1b} є (i) атом водню або

(ii) група представлена формулою $-X^2-R^4$, в якій X^2 є простий зв'язок, $-NH-$ або $-O-$, і R^4 є (i) атом водню,

(ii) ціаногрупа,

(iii) C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група, C_{2-8} алкінільна група, C_{1-8} алкіл-карбонільна група, C_{3-8} циклоалкільна група, C_{6-18} арильна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, C_{6-18} арил-карбонільна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, гетероциклічна група (наприклад, 5-8-членна гетероарильна група, що містить, як атом (кільцевий атом), який складає кільцеву систему, 1-4 гетероатоми, що вибирають з атому кисню, необов'язково окисленого атому сірки і атому азоту (переважно, атом кисню, атом сірки і атом азоту) або насичена або ненасичена аліфатична гетероциклічна група), гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, гетероцикл-карбонільна група або гетероцикл- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з замісника групи T, або

(iv) карбамоїльна група, що необов'язково має 1 або 2 C_{1-8} алкілну(i) групу(и), необов'язково, заміщену замісником(ами) вибраними з замісника групи T,

де карбамоїльна група має два замісники і вони, необов'язково, утворюють, разом з сусіднім атомом азоту, 3-8-членну насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу, яка є, необо-

в'язково, заміщеною замісником(ами) вибраними з замісника групи T,

R^{2b} є (i) атом водню,

(ii) C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група, C_{2-8} алкінільна група, C_{1-8} алкіл-карбонільна група, C_{1-8} алкілсульфонільна група, C_{3-8} циклоалкільна група, C_{6-18} арильна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, C_{6-18} арил-карбонільна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, C_{6-18} арил-сульфонільна група, гетероциклічна група, гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, гетероцикл-карбонільна група або гетероцикл- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з замісника групи T, або

(iii) карбамоїльна група, що необов'язково має 1 або 2 C_{1-8} алкілну(i) групу(и), необов'язково, заміщену замісником(ами) вибраними з замісника групи T,

де карбамоїльна група має два замісники і вони, необов'язково, утворюють, разом з сусіднім атомом азоту, 3-8-членну насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраними з замісника групи T, або

R^{1b} і R^{2b} , або R^{2b} і R^{3b} є, необов'язково, зв'язаними утворюючи насичений або ненасичений 4-8-членний гетероцикл, необов'язково, заміщений 1-5 замісниками, що вибирають з замісника групи T,

R^{3b} є (i) атом водню, або

(ii) C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група, C_{2-8} алкінільна група або C_{3-8} циклоалкільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною 1-3 замісниками, що вибирають з галогену, гідрокси, C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкіл-карбонілу, карбокси, C_{1-4} алкокси-карбонілу, ціано, карбамоїлу, сульфамойлу, нітро, аміно, C_{1-4} алкіл-карбоніламіно, C_{1-4} алкокси-карбоніламіно і C_{1-4} алкілсульфоніламіно, або

R^{3b} , необов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю сусідньої фенільної групи утворюючи насичений або ненасичений 4-8-членний азот-вмісний гетероцикл, який є, необов'язково, заміщеним 1-3 замісниками, що вибирають з галогену, гідрокси, C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкіл-карбонілу, карбокси, C_{1-4} алкокси-карбонілу, ціано, карбамоїлу, сульфамойлу, нітро, аміно, C_{1-4} алкіл-карбоніламіно, C_{1-4} алкокси-карбоніламіно і C_{1-4} алкілсульфоніламіно,

B^b є бензольне кільце, необов'язково, заміщене 1-5 замісниками, що вибирають з галогену, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу, гідрокси, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкілоксиметилу, гідрокси- C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкіл-карбонілу, карбокси, C_{1-4} алкокси-карбонілу, ціано, карбамоїлу, сульфамойлу, нітро, аміно, C_{1-4} алкіл-карбоніламіно, C_{1-4} алкокси-карбоніламіно і C_{1-4} алкілсульфоніламіно,

C^b є C_{6-18} арильна група, необов'язково, заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з галогену, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу, гідрокси, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкілоксиметилу, гідрокси- C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкіл-карбонілу, карбокси, C_{1-4} алкокси-карбонілу, ціано, карбамоїлу, сульфамойлу, нітро, аміно, C_{1-4} алкіл-карбоніламіно, C_{1-4} алкокси-карбоніламіно і C_{1-4} алкілсульфоніламіно, і

Z^b є C_{1-3} алкіленова група, необов'язково, заміщена 1-3 замісниками, що вибирають з галогену,

гідрокси, C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкіл-карбонілу, карбокси, C_{1-4} алкокси-карбонілу, ціано, карбамоїлу, сульфамойлу, нітро, аміно, C_{1-4} алкіл-карбоніламіно, C_{1-4} алкокси-карбоніламіно і C_{1-4} алкілсульфоніламіно,

[61] сполуку згадану вище в [17], в якій

R^{1c} є (i) атом водню або

(ii) група представлена формулою $-X^2-R^4$, в якій X^2 є простий зв'язок, $-NH-$ або $-O-$, і

R^4 є (i) атом водню,

(ii) ціаногрупа,

(iii) C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група, C_{2-8} алкінільна група, C_{1-8} алкіл-карбонільна група, C_{3-8} циклоалкільна група, C_{6-18} арильна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, C_{6-18} арил-карбонільна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, гетероциклічна група (наприклад, 5-8-членна гетероарильна група, що містить, як атом (кільцевий атом), який складає кільцеву систему, 1-4 гетероатом, що вибирають з атому кисню, необов'язково окисленого атому сірки і атому азоту (переважно, атом кисню, атом сірки і атом азоту) або насичена або ненасичена аліфатична гетероциклічна група), гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, гетероцикл-карбонільна група або гетероцикл- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з замісника групи T, або

(iv) карбамоїльна група, що необов'язково має 1 або 2 C_{1-8} алкільну(i) групу(и), необов'язково, заміщену замісником(ами) вибраними з замісника групи T,

де карбамоїльна група має два замісники і вони, необов'язково, утворюють, разом з сусіднім атомом азоту, 3-8-членну насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраними з замісника групи T,

R^{2c} є (i) атом водню,

(ii) C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група, C_{2-8} алкінільна група, C_{1-8} алкіл-карбонільна група, C_{1-8} алкілсульфонільна група, C_{3-8} циклоалкільна група, C_{6-18} арильна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, C_{6-18} арил-карбонільна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, C_{6-18} арил-сульфонільна група, гетероциклічна група, гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, гетероцикл-карбонільна група або гетероцикл- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з замісника групи T, або

(iii) карбамоїльна група, що необов'язково має 1 або 2 C_{1-8} алкільну(i) групу(и), необов'язково, заміщену замісником(ами) вибраними з замісника групи T,

де карбамоїльна група має два замісники і вони, необов'язково, утворюють, разом з сусіднім атомом азоту, 3-8-членну насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраними з замісника групи T, або

R^{1c} і R^{2c} , або R^{2c} і R^{3c} є, необов'язково, зв'язаними утворюючи насичений або ненасичений 4-8-членний гетероцикл, необов'язково, заміщений 1-5 замісниками, що вибирають з замісника групи T,

R^{3c} є (i) атом водню, або

(ii) C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група, C_{2-8} алкінільна група або C_{3-8} циклоалкільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною 1-3 замісниками, що вибирають з галогену, гідрокси, C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкіл-карбонілу, карбокси, C_{1-4} алкокси-карбонілу, ціано, карбамоїлу, сульфамойлу, нітро, аміно, C_{1-4} алкіл-карбоніламіно, C_{1-4} алкокси-карбоніламіно і C_{1-4} алкілсульфоніламіно, або

R^{3c} , необов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю сусідньої фенільної групи утворюючи насичений або ненасичений 4-8-членний азот-вмісний гетероцикл, який є, необов'язково, заміщеним 1-3 замісниками, що вибирають з галогену, гідрокси, C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкіл-карбонілу, карбокси, C_{1-4} алкокси-карбонілу, ціано, карбамоїлу, сульфамойлу, нітро, аміно, C_{1-4} алкіл-карбоніламіно, C_{1-4} алкокси-карбоніламіно і C_{1-4} алкілсульфоніламіно,

V^c є бензольне кільце, необов'язково, заміщене 1-5 замісниками, що вибирають з галогену, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу, гідрокси, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкілоксиметилу, гідрокси- C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкіл-карбонілу, карбокси, C_{1-4} алкокси-карбонілу, ціано, карбамоїлу, сульфамойлу, нітро, аміно, C_{1-4} алкіл-карбоніламіно, C_{1-4} алкокси-карбоніламіно і C_{1-4} алкілсульфоніламіно, і

S^c є 5-8-членна гетероциклічна група, що має 1-3 гетероатом, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, яка є необов'язково заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з галогену, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу, гідрокси, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкілоксиметилу, гідрокси- C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкіл-карбонілу, карбокси, C_{1-4} алкокси-карбонілу, ціано, карбамоїлу, сульфамойлу, нітро, аміно, C_{1-4} алкіл-карбоніламіно, C_{1-4} алкокси-карбоніламіно і C_{1-4} алкілсульфоніламіно,

[62] сполуку згадану вище в [18], в якій

R^{1d} є (i) атом водню або

(ii) група представлена формулою $-X^2-R^4$, в якій X^2 є простий зв'язок, $-NH-$ або $-O-$, і

R^4 є (i) атом водню,

(ii) ціаногрупа,

(iii) C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група, C_{2-8} алкінільна група, C_{1-8} алкіл-карбонільна група, C_{3-8} циклоалкільна група, C_{6-18} арильна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, C_{6-18} арил-карбонільна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, гетероциклічна група (наприклад, 5-8-членна гетероарильна група, що містить, як атом (кільцевий атом), який складає кільцеву систему, 1-4 гетероатом, що вибирають з атому кисню, необов'язково окисленого атому сірки і атому азоту (переважно, атом кисню, атом сірки і атом азоту) або насичена або ненасичена аліфатична гетероциклічна група), гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, гетероцикл-карбонільна група або гетероцикл- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з замісника групи T, або

(iv) карбамоїльна група, що необов'язково має 1 або 2 C_{1-8} алкільну(i) групу(и), необов'язково, заміщену замісником(ами) вибраними з замісника групи T,

карбоніламіно, C_{1-4} алкокси-карбоніламіно і C_{1-4} алкілсульфоніламіно,

C^9 є 5-8-членна гетероциклічна група, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, яка є необов'язково заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з галогену, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу, гідрокси, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкілоксиметилу, гідрокси- C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкіл-карбонілу, карбокси, C_{1-4} алкокси-карбонілу, ціано, карбамоїлу, сульфамойлу, нітро, аміно, C_{1-4} алкіл-карбоніламіно, C_{1-4} алкокси-карбоніламіно і C_{1-4} алкілсульфоніламіно, і їм подібні.

Згідно з представленим винаходом, може забезпечуватись конденсована піримідинова сполука, що має неочікувану інгібувальну дію по відношенню до тирозинкінази, яка має низьку токсичність і є високо задовільною як фармацевтичний продукт, спосіб її одержання і її застосування.

в представленому описі, якщо не вказано інше, "арил" в "арильній групі" і замісниках включає моноциклічну арильну групу і конденсовану поліциклічну арильну групу. Як "арильну групу", наприклад, можна згадати C_{6-18} арильну групу. Як " C_{6-18} арильну групу", наприклад, можна згадати феніл, біфеніл, нафтил, антрил, фенантрил і аценафтиленіл.

В представленому описі, як "гетероциклічну групу" (і "гетероцикл-" в замісниках) можна згадати, наприклад, 5-8-членну гетероарильну групу або насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу, що містить, як атом (кільцевий атом), який складає кільцеву систему, один або декілька (переважно 1-4, більш переважно 1 або 2) гетероатоми, що вибирають з атому кисню, необов'язково окисленого атому сірки і атому азоту і їм подібних (переважно, атом кисню, атом сірки і атом азоту і т.і.).

В представленому описі, якщо не вказано інше, як "аліфатичну вуглеводневу групу" можна згадати лінійну або розгалужену аліфатичну вуглеводневу групу, що має 1-15 атомів вуглецю (переважно, 1-8 атомів вуглецю). По суті як "аліфатичну вуглеводневу групу" можна згадати, наприклад, C_{1-8} алкільну групу, C_{2-8} алкенільну групу, C_{2-8} алкінільну групу, C_{3-8} циклоалкільну групу і їм подібні.

В представленому описі, якщо не вказано інше, як "гетероарильну групу" можна згадати ароматичну моноциклічну гетероциклічну групу (наприклад, 5- або 6-членну ароматичну моноциклічну гетероциклічну групу, таку як фурил, тієніл, піроліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізо-тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, фуразаніл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, тетразоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл і їм подібні) і ароматичну конденсовану гетероциклічну групу (наприклад, 8-12-членну ароматичну конденсовану гетероциклічну групу, така як бензофураніл, ізобензофураніл, бензотієніл, індолил, ізоіндолил, 1H-індазоліл, бензіндазоліл, бензоксазоліл, 1,2-бензоізоксазоліл, бензотіа-

золіл, бензопіраніл, 1,2-бензізотіазоліл, 1H-бензотриазоліл, хіноліл, ізохіноліл, цинолініл, хіназолініл, хіноксалініл, фталазиніл, нафтиридиніл, пуриніл, птеридиніл, карбазоліл, α -карболініл, β -карболініл, γ -карболініл, акридиніл, феноксазиніл, фенотіазиніл, феназиніл, феноксатієніл, тіантрєніл, фенатридиніл, фенатролініл, індолізиніл, піроло[1,2-b]піридазиніл, піразоло[1,5-a]піридил, імідазо[1,2-a]піридил, імідазо[1,5-a]піридил, імідазо[1,2-b]піридазиніл, імідазо[1,2-a]піримідиніл, 1,2,4-триазоло[4,3-a]піридил, 1,2,4-триазоло[4,3-b]піридазиніл і їм подібні) і їм подібні. Як ароматична конденсована гетероциклічна група, переважно є гетероцикл, в якому згадана вище 5- або 6-членна ароматична моноциклічна гетероциклічна група є конденсованою з бензольним кільцем і гетероцикл, в якому два однакові або різні гетероцикл і згаданої вище 5- або 6-членної ароматичної моноциклічної гетероциклічної групи є конденсованими.

В представленому описі, якщо не вказано інше, як "аліфатичну гетероциклічну групу" можна згадати, наприклад, 3-8-членний (переважно 5- або 6-членний) насичену або ненасичену (переважно насичену) аліфатичну гетероциклічну групу, таку як оксираніл, азетидиніл, оксетаніл, тієтаніл, піролідиніл, тетрагідрофурил, тіоланіл, піперидил, тетрагідропіраніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, дигідро-1,2,4-оксадіазоліл і їм подібні.

В представленому описі, якщо не вказано інше, як " C_{1-8} алкільну групу" можна згадати, наприклад, метил, етил, н-пропіл, і-пропіл, н-бутил, і-бутил, в-бутил, т-бутил, н-пентил, і-пентил, т-пентил, неопентил, н-гексил, і-гексил, н-гептил і н-октил і їм подібні, з переважним посиланням на C_{1-6} алкільну групу. Однак, в представленому описі, якщо не вказано інше, як " C_{1-4} алкільну групу" можна згадати, наприклад, метил, етил, н-пропіл, і-пропіл, н-бутил і і-бутил.

В представленому описі, якщо не вказано інше, як " C_{2-8} алкенільну групу" можна згадати, наприклад, вініл, (1- або 2-)пропеніл, (1-, 2- або 3-)бутеніл, пентеніл, октеніл і (1,3-)бутадієніл, з переважним посиланням на C_{2-4} алкенільну групу.

В представленому описі, якщо не вказано інше, як " C_{2-8} алкінільну групу" можна згадати, наприклад, етиніл, (1- або 2-)пропініл, (1-, 2- або 3-)бутиніл, пентиніл і октиніл, з переважним посиланням на C_{2-4} алкінільну групу.

В представленому описі, якщо не вказано інше, як " C_{3-8} циклоалкільну групу" можна згадати, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил, з переважним посиланням на C_{3-6} циклоалкільну групу.

В представленому описі, якщо не вказано інше, як " C_{1-4} алкілен" можна згадати, наприклад, метилен, етилен, триметилен, тетраметилен і пропілен і їм подібні.

В представленому описі, якщо не вказано інше, як "-O- $(C_{1-4}$ алкілен)-" можна згадати, наприклад, $-OCH_2-$, $-OCH_2CH_2-$, $-O(CH_2)_3-$, $-O(CH_2)_4-$, $-OCH(CH_3)-$, $-OC(CH_3)_2-$, $-OCH(CH_3)CH_2-$, $-OCH_2CH(CH_3)-$, $-OC(CH_3)_2CH_2-$ і $-OCH_2C(CH_3)_2-$ і їм подібні.

В представленому описі, якщо не вказано інше, як " C_{6-18} арил-карбонільну групу" можна зга-

дати, наприклад, бензоїл, нафтоїл, антрилкарбоніл, фенантрилкарбоніл і асенафтиленілкарбоніл і їм подібні.

В представленому описі, якщо не вказано інше, як "C₆₋₁₈ арил-C₁₋₄ алкіл-карбонільну групу" можна згадати, наприклад, бензилкарбоніл, 3-фенілпропіоніл, 2-фенілпропіоніл, 4-фенілбутирил і 5-фенілпентаноїл і їм подібні.

В представленому описі, якщо не вказано інше, як "галоген" можна згадати, фтор, хлор, бром і йод.

Як "5-8-членну гетероцикл-карбонільну групу, що містить 1-3 гетероатоми, які вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки", "5-8-членну циклічну аміно-карбонільну групу, що необов'язково має 1 або 2 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки" переважно можна згадати, наприклад, піролідін-1-ілкарбоніл, піперидин-1-ілкарбоніл, піперазин-1-ілкарбоніл, морфолін-4-ілкарбоніл, тіоморфолін-4-ілкарбоніл і їм подібні.

В приведених вище формулах, як "арильна група" для А, C₆₋₁₈ арильна група є переважною, і феніл є найбільш переважним.

"Арильна група" є, необов'язково, заміщеною групою формули -Y²-В, в якій Y² є простий зв'язок, -О-, -О-(C₁₋₃ алкілен)- (переважно -OCH₂-), -NH- або -S-, і В є арильна група, гетероциклічна група, C₃₋₈ циклоалкільна група, карбамоїльна група, уреїдогрупа, C₆₋₁₈ арил-карбонільна група або C₆₋₁₈ арил-C₁₋₄ алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною.

Як Y², простий зв'язок, -О- або -OCH₂- є переважними, і -О- або -OCH₂- є найбільш переважними.

Як "арильна група" для В, C₆₋₁₈ арильна група є переважною, і феніл є найбільш переважним.

Як "гетероциклічна група" для В, згадана вище "5 або 6-членна ароматична моноциклічна гетероциклічна група" є переважною, і піридин є найбільш переважним.

"Арильна група", "гетероциклічна група", "C₆₋₁₈ арил-карбонільна група" або "C₆₋₁₈ арил-C₁₋₄ алкіл-карбонільна група" для В можуть мати, наприклад, 1-5, однакових або різних замісників, що вибирають з галогену, необов'язково галогенованого C₁₋₄ алкілу, гідрокси, необов'язково галогенованого C₁₋₄ алкілокси, C₁₋₄ алкілоксиметилу, гідрокси-C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ алкіл-карбонілу, карбокси, C₁₋₄ алкокси-карбонілу, ціано, карбамоїлу, сульфамойлу, нітро, аміно, C₁₋₄ алкіл-карбоніламіно, C₁₋₄ алкокси-карбоніламіно і C₁₋₄ алкілсульфоніламіно, в будь-якому придатному положенні(ях).

"Арильна група" для А може мати, окрім групи визначено вище формули -Y²-В, 1-5, однакових або різних замісників в будь-якому придатному положенні(ях). Як тпакій замісник, можна згадати замісники подібні тим, що приведені для "арильної групи" або "гетероциклічної групи" для В.

Як "аліфатична вуглеводнева група" для R³, C₁₋₈ алкільна група, C₂₋₈ алкенільна група, C₂₋₈ алкінільна група і C₃₋₈ циклоалкільна група є переважними.

"Аліфатична вуглеводнева група" для R³ є, необов'язково, заміщеною 1-3 замісниками, що вибирають з галогену, гідрокси, C₁₋₄ алкілокси, C₁₋₄

алкіл-карбонілу, карбокси, C₁₋₄ алкокси-карбонілу, ціано, карбамоїлу, сульфамойлу, нітро, аміно, C₁₋₄ алкіл-карбоніламіно, C₁₋₄ алкокси-карбоніламіно і C₁₋₄ алкілсульфоніламіно.

"C₁₋₄ алкілен" і "-О-(C₁₋₄ алкілен)-" для Y¹ є, необов'язково, заміщеними 1-3 замісниками, що вибирають з галогену, гідрокси, C₁₋₄ алкілокси, C₁₋₄ алкіл-карбонілу, карбокси, C₁₋₄ алкокси-карбонілу, ціано, карбамоїлу, сульфамойлу, нітро, аміно, C₁₋₄ алкіл-карбоніламіно, C₁₋₄ алкокси-карбоніламіно і C₁₋₄ алкілсульфоніламіно.

Як X¹, -NR³-, в якій R³ є таким як визначено вище, є переважним.

Як "необов'язково заміщену групу зв'язану через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню" для R¹, можна згадати групу формули -X²-R⁴, в якій X² є простий зв'язок, -NH- або -О-, і R⁴ є атом водню, ціаногрупа, або C₁₋₈ алкільна група, C₂₋₈ алкенільна група, C₂₋₈ алкінільна група, карбамоїльна група, C₁₋₈ алкіл-карбонільна група, C₃₋₈ циклоалкільна група, C₆₋₁₈ арильна група, C₆₋₁₈ арил-C₁₋₄ алкільна група, C₆₋₁₈ арил-карбонільна група, C₆₋₁₈ арил-C₁₋₄ алкіл-карбонільна група, гетероциклічна група, гетероцикл-C₁₋₄ алкільна група, гетероцикл-карбонільна група або гетероцикл-C₁₋₄ алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною.

"C₁₋₈ алкільна група", "C₂₋₈ алкенільна група", "C₂₋₈ алкінільна група", "C₁₋₈ алкіл-карбонільна група", "C₃₋₈ циклоалкільна група", "C₆₋₁₈ арильна група", "C₆₋₁₈ арил-C₁₋₄ алкільна група", "C₆₋₁₈ арил-карбонільна група", "C₆₋₁₈ арил-C₁₋₄ алкіл-карбонільна група", "гетероциклічна група", "гетероцикл-C₁₋₄ алкільна група", "гетероцикл-карбонільна група" і "гетероцикл-C₁₋₄ алкіл-карбонільна група" є, наприклад, необов'язково, заміщеними один або декілька (переважно 1-5, більш переважно 1-3) замісником(ами) вибраними з

- (a) галоген,
- (b) оксо,
- (c) необов'язково галогенований C₁₋₄ алкіл,
- (d) -(CH₂)_m-Q,
- (e) -(CH₂)_m-Z¹-(необов'язково галогенований C₁₋₄ алкіл),
- (f) -(CH₂)_m-Z¹-C₃₋₈ циклоалкіл,
- (g) -(CH₂)_m-Z²-(CH₂)_n-Q,
- (h) -(CH₂)_m-Z²-(CH₂)_n-Z¹-(необов'язково галогенований C₁₋₄ алкіл),
- (i) -(CH₂)_m-Z²-(CH₂)_n-Z¹-C₃₋₈ циклоалкіл,
- (j) -(CH₂)_m-Z¹-(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки)
- (k) -(CH₂)_m-Z²-C₁₋₄ алкокси, і
- (l) -(CH₂)_m-Z²-(CH₂)_n-Z¹-(CH₂)_n-Z¹-C₁₋₄ алкіл (тут далі іноді стосується замісника групи Т).

В цих формулах, m є цілим числом від 0 до 4, n є цілим числом від 1 до 4, Q є гідрокси, карбокси, ціано, нітро, -NR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷ або -SO₂NR⁶R⁷, Z¹ є -О-, -CO-, -C(OH)R⁸-, -C(=N-OR⁸)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(COR⁸)-, -N(CO₂R⁹)-, -N(SO₂R⁹)-, -CO-O-, -O-CO-, -CO-NR⁸-, -NR⁸-CO-, -NR⁸-CO₂-, -NR⁸-CO-NH-, -NR⁸-SO₂-, або -NR⁸-C(=NH)-NH-, і Z² є -О-, -CO-,

$C(OH)R^8$, $-C(=N-OR^8)$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^8$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^8)-$, $-N(SO_2R^8)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-C(=NH)-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, або $-SO_2-NR^8$. В цих формулах, $(CH_2)_m$ і $(CH_2)_n$ є, необов'язково, замісними одним або декількома (переважно 1-5, більш переважно 1-3) замісниками вибраними з, наприклад, галоген, необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл і гідрокси, і коли g або n є не менше ніж 2, підгрупа $-CH_2CH_2-$ $(CH_2)_m$ і $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміненою $-CH=CH-$ або $-C\equiv C-$.

В цих формулах, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкіл, або R^6 і R^7 утворюють кільце разом з атомом азоту. В цих формулах, однак, R^8 є атом водню або Sm алкіл і R^9 є C_{1-4} алкіл. Коли R^6 і R^7 утворюють кільце разом з атомом азоту, як азот-вмісну гетероциклічну групу можна згадати, наприклад, 3-8-членну (переважно 5 або 6-членну) насичену або ненасичену (переважно насичену) аліфатичну гетероциклічну групу, таку як азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, гомопіперидиніл, гептаметиленіміно, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, гомопіперазиніл і їм подібні.

Як X^2 , простий зв'язок є переважними.

Як R^4 , атом водню або C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група, C_{6-18} арильна група або гетероциклічна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною є переважними. Як " C_{6-18} арильна група" для R^4 , феніл є переважними. Як "гетероциклічна група" для R^4 , згадана вище "5 або 6-членна ароматична моноциклічна гетероциклічна група" є переважною, і фурил є переважними.

Як "необов'язково заміщену групу зв'язану через атом вуглецю або атом сірки" для R^2 , можна згадати C_{1-8} алкільну групу, C_{2-8} алкенільну групу, C_{2-8} алкінільну групу, карбамоїльну групу, C_{1-8} алкіл-карбонільну групу, C_{1-8} алкілсульфонільну групу, C_{3-8} циклоалкільну групу, C_{6-18} арильну групу, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільну групу, C_{6-18} арил-карбонільну групу, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл-карбонільну групу, C_{6-18} арил-сульфонільну групу, гетероциклічну групу, гетероцикл- C_{1-4} алкільну групу, гетероцикл-карбонільну групу або гетероцикл- C_{1-4} алкіл-карбонільну групу, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною.

" C_{1-8} алкільна група", " C_{2-8} алкенільна група", " C_{2-8} алкінільна група", " C_{1-8} алкіл-карбонільна група", " C_{1-8} алкілсульфонільна група", " C_{3-8} циклоалкільна група", " C_{6-18} арильна група", " C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група", " C_{6-18} арил-карбонільна група", " C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл-карбонільна група", " C_{6-18} арил-сульфонільна група", "гетероциклічна група", "гетероцикл- C_{1-4} алкільна група", "гетероцикл-карбонільна група" і "гетероцикл- C_{1-4} алкіл-карбонільна група" є, необов'язково, замісними, наприклад, одним або декількома (переважно 1-5, більш переважно 1-3) замісниками вибраними із згаданих вище замісників групи Т.

Як R^2 , атом водню або C_{1-8} алкільна група, C_{6-18} арильна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, C_{6-18} арил-карбонільна група, C_{6-18} арил-сульфонільна група або гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною, є переважними.

Як " C_{6-18} арильна група" для R^2 , феніл є переважними. Як " C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група" для R^2 , бензил є переважними. Як " C_{6-18} арил-карбонільна група" для R^2 , бензоїл є переважними. Як " C_{6-18} арил-сульфонільна група" для R^2 , фенілсульфоніл є переважними. Як "гетероциклічна група" або "гетероцикл-" "гетероцикл- C_{1-4} алкільної групи", "гетероцикл-карбонільної групи" і "гетероцикл- C_{1-4} алкіл-карбонільної групи" для R^2 , згаданої вище "5 або 6-членної ароматичної моноциклічної гетероциклічної групи" або згаданої вище "аліфатичної гетероциклічної групи" є переважними, і фурил або тетрагідрофурил є переважними.

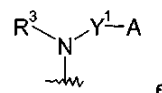
В замісниках, що представлені групою R^2 , коли R^6 і R^7 утворюють кільце разом з атомом азоту, "кільце" необов'язково додатково має 1-5 (переважно 1-3) однакових або різних замісників. Як такі замісники, можна згадати замісники подібні тим, що приведені для "арильної групи" або "гетероциклічної групи" для В.

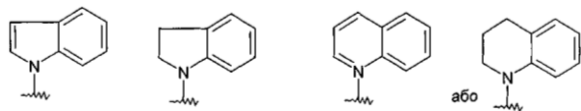
Згадана вище "карбамоїльна група" і "уреїдогрупа" необов'язково має 1 або 2 необов'язково заміщені C_{1-8} алкільні групи(у). альтернативно, "карбамоїльна група" і "уреїдогрупа" можуть мати два замісники і вони можуть утворювати необов'язково заміщене кільце, разом з сусіднім атомом азоту. Як "кільце" "необов'язково заміщеного кільця", як приклад можна згадати кільця подібні утвореним R^6 і R^7 разом з атомом азоту. Як "замісник" "необов'язково заміщеної C_{1-8} алкільної групи" і як "замісник" "необов'язково заміщеного кільця", можна згадати групи подібні замісникам визначено вище заміснику групи Т.

Як "необов'язково заміщена карбамоїльна група" можна згадати карбамоїл, C_{1-8} алкілкарбамоїл, ди(C_{1-8} алкіл)карбамоїл, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкілкарбамоїл, азетидин-1-ілкарбоніл, піролідин-1-ілкарбоніл, піперидин-1-ілкарбоніл, піперазин-1-ілкарбоніл, морфолін-4-ілкарбоніл, тіоморфолін-4-ілкарбоніл, (C_{1-4} алкіл)піперидин-1-ілкарбоніл, (C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл)піперидин-1-ілкарбоніл і їм подібні.

Як "необов'язково заміщену уреїдогрупу" можна згадати уреїдо, 3-(C_{1-8} алкіл)уреїдо, 3,3-ди(C_{1-8} алкіл)уреїдо, 3-(C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл)уреїдо, азетидин-1-ілкарбоніламіно, піролідин-1-ілкарбоніламіно, піперидин-1-ілкарбоніламіно, піперазин-1-ілкарбоніламіно, морфолін-4-ілкарбоніламіно, тіоморфолін-4-ілкарбоніламіно, (C_{1-4} алкіл)піперидин-1-ілкарбоніламіно, (C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл)піперидин-1-ілкарбоніламіно і їм подібні.

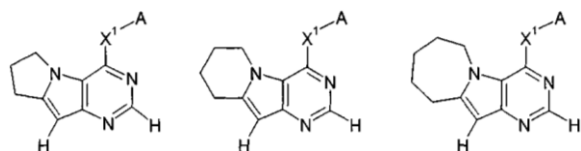
Як "структурне кільце" необов'язково заміщеного структурного кільця утвореного R^3 зв'язаного з атомом вуглецю або гетероатомом на арильній групі або гетероарильній групі представлений А можна згадати насичений або ненасичений (переважно насичений) 4-8-членний (переважно 5- або 6-членний) азот-вмісний гетероцикл. Особливо,





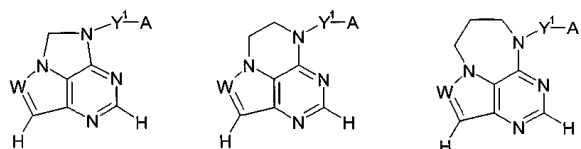
"Структурне кільце" можуть мати 1-5 (переважно 1-3, більш переважно 1 або 2) однакових або різних замісників в будь-якому придатному положенні(ях). Як такі замісники можна згадати замісники подібні приведеним для "арильної групи" або "гетероциклічної групи" для В.

Як "структурне кільце" необов'язково заміщеного структурного кільця утвореного R^1 і R^2 зв'язаними один з одним, можна згадати насичений або ненасичений (переважно насичений) 4-8-членний (переважно 5- або 6-членний) гетероцикл. Коли R^1 і R^2 є зв'язаними з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури можна згадати, наприклад,



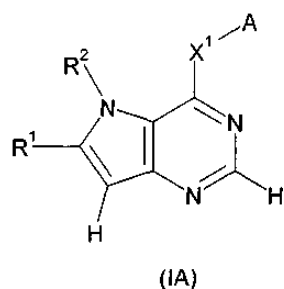
в якій кожен символ є таким як визначено вище, і їм подібні.

Як "структурне кільце" необов'язково заміщеного структурного кільця утвореного R^2 і R^3 зв'язаного один з одним можна згадати насичений або ненасичений (переважно насичений) 4-8-членний (переважно 5-7-членний) гетероцикл. Коли R^2 і R^3 є зв'язаними з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури можна згадати, наприклад,



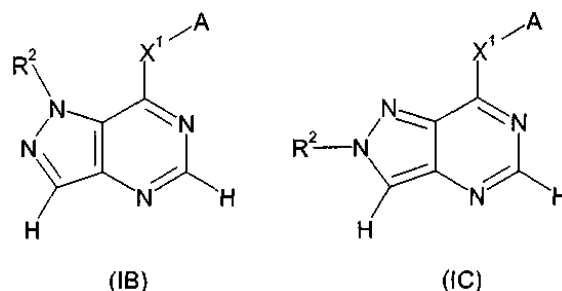
в якій кожен символ є таким як визначено вище, і їм подібні. "Структурне кільце" утворене R^1 і R^2 або R^2 і R^3 зв'язаними один з одним можуть мати 1-5 (переважно 1-3, більш переважно 1 або 2) однакових або різних замісників вибраних із згаданого вище замісника групи Т в будь-якому придатному положенні(ях).

Коли $W \in C(R^1)$, сполука (I) представлена наступною формулою (IA):



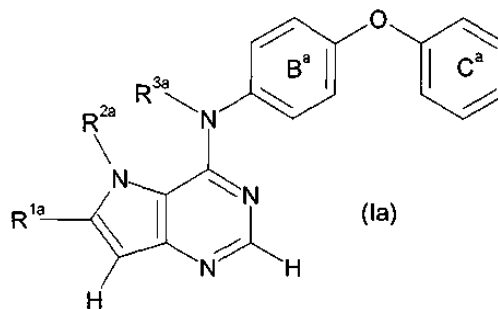
в якій кожен символ є таким як визначено вище.

Коли $W \in N$, сполука (I) представлена наступною формулою (IB) або (IC):



в якій кожен символ є таким як визначено вище.

Особливо, як сполука (I), наступні сполуки (Ia)-(Ij) і їм подібні є переважно використовуваними, [сполука (Ia)] Сполука представлена формулою:



в якій R^{1a} є атом водню або необов'язково заміщена група зв'язана через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню, і

R^{2a} є, необов'язково, заміщена група зв'язана через атом вуглецю або атом сірки, або

R^{1a} і R^{2a} , або R^{2a} і R^{3a} є, необов'язково, зв'язаними з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури,

R^{3a} є атом водню або необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група, або R^{3a} , необов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю сусідньої фенільної групи з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури,

B^a є, необов'язково, заміщеним бензольним кільцем, і C^a є, необов'язково, заміщена C_{6-18} арильна група, або її сіль.

Як "необов'язково заміщена група зв'язана через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню" для R^{1a} , може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеної групи зв'язаної через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню" для R^1 .

Як "необов'язково заміщена група зв'язана через атом вуглецю або атом сірки" для R^{2a} , може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеної групи зв'язаної через атом вуглецю або атом сірки" для R^2 .

Як "необов'язково заміщене структурне кільце" утворене R^{1a} і R^{2a} , або R^{2a} і R^{3a} зв'язані один з одним, може бути використана група подібна до "необов'язково заміщене структурне кільце" утворене R^1 і R^2 або R^2 і R^3 зв'язаними один з одним.

Як "необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група" для R^{3a} , може бути використана група подібна до "необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група" для R^3 .

Як "необов'язково заміщене структурне кільце" для R^{3a} , яке утворене зв'язуванням з атомом вуглецю сусідньої фенільної групи, може бути використана група подібна до "необов'язково заміщене структурне кільце" для R^3 , яке утворене зв'язуванням з атомом вуглецю сусідньої фенільної групи.

Як замісник "необов'язково заміщене бензольним кільцем" для V^a можуть бути використані, наприклад, 1-5 однакових або різних замісників, що вибирають з галогену, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу, гідрокси, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкілоксиметилу, гідрокси- C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкіл-карбонілу, карбокси, C_{1-4} алкокси-карбонілу, ціано, карбамоїлу, сульфамойлу, нітро, аміно, C_{1-4} алкіл-карбоніламіно, C_{1-4} алкокси-карбоніламіно і C_{1-4} алкілсульфоніламіно.

Як " C_{6-18} арильна група" "необов'язково заміщеної C_{6-18} арильної групи" для S^a можуть бути використані, наприклад, феніл, біфеніл, нафтил, антрин, фенантрин, аценафтилен і їм подібні, з переважним посиленням на фенільну групу.

Як "замісник" "необов'язково заміщеної C_{6-18} арильної групи" для S^a можуть бути використані замісники подібні замісникам "необов'язково заміщеного бензольного кільця" для V^a .

Як R^{2a} , C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група, C_{2-8} алкінільна група, карбамоїльна група, C_{1-8} алкіл-карбонільна група, C_{1-8} алкілсульфонільна група, C_{3-8} циклоалкільна група, C_{6-18} арильна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, C_{6-18} арил-карбонільна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, C_{6-18} арил-сульфонільна група, гетероциклічна група, гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, гетероцикл-карбонільна група або гетероцикл- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з

- галоген,
- оксо,
- необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,
- $-(CH_2)_m-Q$,
- $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
- $-(CH_2)_m-Z^1-C_{3-8}$ циклоалкіл,
- $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$,
- $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
- $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-C_{3-8}$ циклоалкіл,
- $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки),
- $-(CH_2)_m-Z^2-C_{1-4}$ алкокси, і
- $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-C_{1-4}$ алкіл

де m є цілим числом від 0 до 4, n є цілим числом від 1 до 4,

Q є гідрокси, карбокси, ціано, нітро, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, $-OCONH_2$ або $-SO_2NR^6R^7$,

Z^1 є $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-$

$-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, або $-NR^8-C(=NH)-NH-$, Z^2 є $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^8$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-C(=NH)-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, або $-SO_2-NR^8$,

$(CH_2)_m$ і $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеними 1-5 замісниками, що вибирають з галогену, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу і гідрокси, і коли m або n є не менше ніж 2, підгрупа $-CH_2CH_2-(CH_2)_m$ і $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміненою $-CH=CH-$ або $-C\equiv C-$,

R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, або R^6 і R^7 є зв'язаними утворюючи, разом з атомом азоту, 3-8-членну насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу,

R^8 є атом водню або C_{1-4} алкіл, і R^9 є C_{1-4} алкіл, є переважними.

Як сполука (Ia), сполука, в якій

V^a є бензольне кільце, необов'язково, заміщене 1-4 замісниками, що вибирають з галогену, C_{1-4} алкілу, гідрокси- C_{1-4} алкілу і C_{1-4} алкілокси;

S^a є фенільна група, необов'язково, заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з (i) галоген, (ii) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл, (iii) гідрокси- C_{1-4} алкіл, (iv) гетероцикл- C_{1-4} алкіл (переважно, 5-8-членний гетероцикл- C_{1-4} алкіл, згаданий 5-8-членний гетероцикл має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, такий як імідазоліл, триазоліл і їм подібні), (v) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси, (vi) C_{1-4} алкіл-карбоніл, (vii) ціано, (viii) карбамоїл, необов'язково, заміщений C_{1-8} алкіл і (ix) C_{1-4} алкокси-карбоніл;

R^{1a} є

- атом водню,
- ціаногрупа, або
- C_{1-4} алкільна група або C_{2-4} алкенільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і коли n є не менше ніж 2, підгрупа $-CH_2CH_2-(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміненою $-CH=CH-$;

R^{2a} є C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група або C_{2-8} алкінільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраними з

- гідрокси,
- карбокси,
- ціано,
- необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,

(e) $-O-(CH_2)_n-OH$,
(f) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,
(g) $-O-(CH_2)_n-O$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

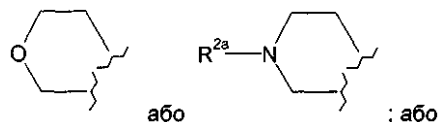
(h) $-O-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

- $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ арил,
- $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,
- $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-C_{1-4}$ алкіл,
- $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

- (m) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
 (n) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,
 (o) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
 (p) $-CO-NR^8-O-C_{1-4}$ алкіл,
 (q) $-NR^6R^7$,
 (r) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,
 (s) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,
 (t) $-NR^8-CO$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
 (u) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$,
 (v) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CN$,
 (w) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$,
 (x) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,
 (y) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
 (z) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
 (aa) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ циклоалкіл,
 (bb) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,
 (cc) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,
 (dd) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,
 (ee) $-NR^8-CO-NH-O-C_{1-4}$ алкіл,
 (ff) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,
 (gg) $-NR^8-C(=NH)-NH-C_{1-4}$ алкіл,
 (hh) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,
 (ii) $-S-(CH_2)_n-OH$,
 (jj) $-SO-(CH_2)_n-OH$,
 (kk) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, i
 (ll) $-NR^8-CO$ -(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраним з гідрокси, C_{1-4} алкілу, необов'язково окисленого C_{1-4} алкілтію, $-CO-C_{1-4}$ алкілу, $-CO-O-C_{1-4}$ алкілу, $-CO-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-CONH_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ алкілу, $-SO_2-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-SO_2NH_2$ і їм подібних),

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним необов'язково галогенованим C_{1-4} алкілом або гідрокси, і коли n є не менше ніж 2, підгрупа $-CH_2CH_2-$ $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміненою $-CH=CH-$; i

R^{3a} є атом водню або C_{1-6} алкільна група; або R^{1a} і R^{2a} є, необов'язково, зв'язаними утворюючи



R^{2a} і R^{3a} є, необов'язково, зв'язаними утворюючи C_{2-4} алкілен, необов'язково, заміщений іміногрупою, є переважно.

Як R^8 , атом водню, метил, етил і їм подібні є переважними, і атом водню є особливо переважним.

Як R^{2a} , C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група або C_{2-8} алкінільна група, кожна з яких є,

необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраними з

- (a) гідрокси,
 (b) карбокси,
 (c) ціано,
 (d) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілоксиди,
 (e) $-O-(CH_2)_n-OH$ (в якій $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним гідрокси),
 (f) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,
 (g) $-O-(CH_2)_n-O$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
 (h) $-O-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
 (i) $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ арил,
 (j) $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,
 (k) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-C_{1-4}$ алкіл,
 (l) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,
 (m) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
 (n) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,
 (o) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
 (p) $-CO-NR^8-O-C_{1-4}$ алкіл,
 (q) $-NR^6R^7$,
 (r) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,
 (s) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,
 (t) $-NR^8-CO$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(u) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ (в якій $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним необов'язково галогенованим C_{1-4} алкілом або гідрокси),

(v) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CN$,
 (w) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$ (коли n є не менше ніж 2, підгрупа $-CH_2CH_2-$ $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміненою $-CH=CH-$),

(x) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,
 (y) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(z) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл) (де $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним C_{1-4} алкілом),

- (aa) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ циклоалкіл,
 (bb) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,
 (cc) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,
 (dd) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,
 (ee) $-NR^8-CO-NH-O-C_{1-4}$ алкіл,
 (ff) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,
 (gg) $-NR^8-C(=NH)-NH-C_{1-4}$ алкіл,
 (hh) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,
 (ii) $-S-(CH_2)_n-OH$,
 (jj) $-SO-(CH_2)_n-OH$,
 (kk) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, i

(ll) $-NR^8-CO$ -(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраним з гідрокси, C_{1-4} алкілу, необов'язково окисленого C_{1-4} алкілтію, $-CO-C_{1-4}$ алкілу, $-CO-O-C_{1-4}$ алкілу, $-CO-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-CONH_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ алкілу, $-SO_2-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-SO_2NH_2$ і їм подібних),

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або

C₁₋₄ алкільна група, і R⁸ є атом водню або C₁₋₄ алкільна група, є переважними.

Як R⁸, атом водню, метил, етил і їм подібні є переважними, і атом водню є особливо переважним.

Однак, як сполука (Ia), сполука, в якій

B^a є бензольне кільце, необов'язково, заміщене 1-4 замісниками, що вибирають з галогену і необов'язково галогенованого C₁₋₄ алкілу;

C^a є фенільна група заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з (i) галоген, (ii) необов'язково галогенований C₁₋₄ алкіл, (iii) гідрокси-C₁₋₄ алкіл, (iv) гетероцикл-C₁₋₄ алкіл (переважно, 5-8-членний гетероцикл-C₁₋₄ алкіл, згаданий 5-8-членний гетероцикл має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, такий як імідазоліл і їм подібні), (v) необов'язково галогенований C₁₋₄ алкілокси, (vi) ціано, і (vii) карбамоїл, необов'язково, заміщений C₁₋₈ алкіл;

R^{1a} є атом водню;

R^{2a} є C₁₋₈ алкільна група, C₂₋₈ алкенільна група або C₂₋₈ алкінільна група, кожна з яких є заміщеною замісником(ами) вибраними з

(a) гідрокси,
(b) необов'язково галогенований C₁₋₄ алкілокси,

(c) -O-(CH₂)_n-OH,
(d) -O-(CH₂)_n-O-CO-NH₂,
(e) -O-(CH₂)_n-O-C₁₋₄ алкіл,
(f) -O-(CH₂)_n-SO₂-(необов'язково галогенований C₁₋₄ алкіл),

(g) -O-(CH₂)_n-SO₂-C₆₋₁₈ арил,
(h) -O-(CH₂)_n-SO₂-(CH₂)_n-OH,
(i) -O-(CH₂)_n-NR⁸-SO₂-(необов'язково галогенований C₁₋₄ алкіл),

(j) -CO-NR⁸-(CH₂)_n-OH,
(k) -CO-NR⁸-(CH₂)_n-SO₂-(необов'язково галогенований C₁₋₄ алкіл),

(l) -NR⁶R⁷,
(m) -NR⁸-(CH₂)_n-OH,
(n) -NR⁸-(CH₂)_n-SO₂-C₁₋₄ алкіл,
(o) -NR⁸-CO-(CH₂)_n-OH,
(p) -NR⁸-CO-(CH₂)_n-O-C₁₋₄ алкіл,
(q) -NR⁸-CO-(CH₂)_n-SO₂-(необов'язково галогенований C₁₋₄ алкіл),

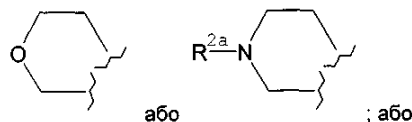
(r) -NR⁸-CO-(CH₂)_n-SO₂-(необов'язково галогенований C₁₋₄ алкіл),

(s) -NR⁸-CO-(CH₂)_n-SO₂-C₃₋₈ циклоалкіл,
(t) -NR⁸-CO₂-(CH₂)_n-SO₂-C₁₋₄ алкіл,
(u) -NR⁸-CO-NH-(CH₂)_n-SO₂-C₁₋₄ алкіл,
(v) -NR⁸-SO₂-(CH₂)_n-SO₂-C₁₋₄ алкіл,
(w) -S-(CH₂)_n-OH,
(x) -SO-(CH₂)_n-OH,
(y) -SO₂-(CH₂)_n-OH, і

(z) -NR⁸-CO-(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраним з гідрокси, C₁₋₄ алкілу, необов'язково окисленого C₁₋₄ алкілітію, -CO-C₁₋₄ алкілу, -CO-NH-C₁₋₄ алкілу, -CONH₂, -SO₂-C₁₋₄ алкілу, -SO₂-NH-C₁₋₄ алкілу, -SO₂NH₂ і їм подібних),

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R⁶ і R⁷ є однаковими або різними і кожен є атом водню або C₁₋₄ алкільна група, R⁸ є атом водню або C₁₋₄ алкільна група, і (CH₂)_n є, необов'язково, заміщеною C₁₋₄ алкілом або гідрокси;

R^{3a} є атом водню або C₁₋₆ алкільна група; або R^{1a} і R^{2a} є, необов'язково, зв'язаними утворюючи



R^{2a} і R^{3a} є, необов'язково, зв'язаними утворюючи C₂₋₄ алкілен, є переважною.

Про це, як R^{2a}, C₁₋₈ алкільна група, C₂₋₈ алкенільна група або C₂₋₈ алкінільна група (особливо, C₁₋₈ алкільна група), кожна з яких є заміщеною замісником(ами) вибраними з

(a) гідрокси,
(b) необов'язково галогенований C₁₋₄ алкілокси,

(c) -O-(CH₂)_n-OH (в якій (CH₂)_n є, необов'язково, заміщеним гідрокси),

(d) -O-(CH₂)_n-O-CO-NH₂,

(e) -O-(CH₂)_n-O-C₁₋₄ алкіл,

(f) -O-(CH₂)_n-SO₂-(необов'язково галогенований C₁₋₄ алкіл),

(g) -O-(CH₂)_n-SO₂-C₆₋₁₈ арил,

(h) -O-(CH₂)_n-SO₂-(CH₂)_n-OH,

(i) -O-(CH₂)_n-NR⁸-SO₂-(необов'язково галогенований C₁₋₄ алкіл),

(j) -CO-NR⁸-(CH₂)_n-OH,

(k) -CO-NR⁸-(CH₂)_n-SO₂-(необов'язково галогенований C₁₋₄ алкіл),

(l) -NR⁶R⁷,

(m) -NR⁸-(CH₂)_n-OH,

(n) -NR⁸-(CH₂)_n-SO₂-C₁₋₄ алкіл,

(o) -NR⁸-CO-(CH₂)_n-OH (де (CH₂)_n є, необов'язково, заміщеним C₁₋₄ алкілом),

(p) -NR⁸-CO-(CH₂)_n-O-C₁₋₄ алкіл,

(q) -NR⁸-CO-(CH₂)_n-SO₂-(необов'язково галогенований C₁₋₄ алкіл),

(r) -NR⁸-CO-(CH₂)_n-SO₂-(необов'язково галогенований C₁₋₄ алкіл) (де (CH₂)_n є, необов'язково, заміщеним C₁₋₄ алкілом),

(s) -NR⁸-CO-(CH₂)_n-SO₂-C₃₋₈ циклоалкіл,

(t) -NR⁸-CO₂-(CH₂)_n-SO₂-C₁₋₄ алкіл,

(u) -NR⁸-CO-NH-(CH₂)_n-SO₂-C₁₋₄ алкіл,

(v) -NR⁸-SO₂-(CH₂)_n-SO₂-C₁₋₄ алкіл,

(w) -S-(CH₂)_n-OH,

(x) -SO-(CH₂)_n-OH,

(y) -SO₂-(CH₂)_n-OH, і

(z) -NR⁸-CO-(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраним з гідрокси, C₁₋₄ алкілу, необов'язково окисленого C₁₋₄ алкілітію, -CO-C₁₋₄ алкілу, -CO-NH-C₁₋₄ алкілу, -CONH₂, -SO₂-C₁₋₄ алкілу, -SO₂-NH-C₁₋₄ алкілу, -SO₂NH₂ і їм подібних),

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R⁶ і R⁷ є однаковими або різними і кожен є атом водню або

C₁₋₄ алкільна група, R⁸ є атом водню або C₁₋₄ алкільна група, є переважними.

Як R^{2a}, (i) C₅₋₈ алкільна група заміщена гідрокси,

(ii) C₁₋₈ алкільна група заміщена замісником(ами) вибраними з

(a) галогенований C₁₋₄ алкілокси,

(b) -O-(CH₂)_n-OH,

(c) -O-(CH₂)_n-O-CO-NH₂,

(d) -O-(CH₂)_n-O-(необов'язково галогенований C₁₋₄ алкіл),

(e) -O-(CH₂)_n-SO₂-(необов'язково галогенований C₁₋₄ алкіл),

(f) -O-(CH₂)_n-SO₂-C₆₋₁₈ арил,

(g) -O-(CH₂)_n-NR⁸-SO₂-(необов'язково галогенований C₁₋₄ алкіл),

(h) -CO-NR⁸-(CH₂)_n-OH,

(i) -CO-NR⁸-(CH₂)_n-SO₂-(необов'язково галогенований C₁₋₄ алкіл),

(j) -NR⁸-(CH₂)_n-SO₂-C₁₋₄ алкіл,

(k) -NR⁸-CO-(CH₂)_n-OH,

(l) -NR⁸-CO-(CH₂)_n-O-C₁₋₄ алкіл,

(m) -NR⁸-CO-(CH₂)_n-SO-(необов'язково галогенований C₁₋₄ алкіл),

(n) -NR⁸-CO-(CH₂)_n-SO₂-(необов'язково галогенований C₁₋₄ алкіл),

(o) -NR⁸-CO-(CH₂)_n-SO₂-C₃₋₈ циклоалкіл,

(p) -NR⁸-CO₂-(CH₂)_n-SO₂-C₁₋₄ алкіл,

(q) -NR⁸-CO-NH-(CH₂)_n-SO₂-C₁₋₄ алкіл,

(r) -NR⁸-SO₂-(CH₂)_n-SO₂-C₁₋₄ алкіл,

(s) -S-(CH₂)_n-OH,

(t) -SO-(CH₂)_n-OH,

(u) -SO₂-(CH₂)_n-OH, і

(v) -NR⁸-CO-(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраним з гідрокси, C₁₋₄ алкілу, необов'язково окисленого C₁₋₄ алкілтію, -CO-C₁₋₄ алкілу, -CO-NH-C₁₋₄ алкілу, -CONH₂, -SO₂-C₁₋₄ алкілу, -SO₂-NH-C₁₋₄ алкілу, -SO₂NH₂ і їм подібних),

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R⁸ є атом водню або C₁₋₄ алкільна група, і (CH₂)_n є, необов'язково, заміщеною C₁₋₄ алкілом або гідрокси,

(iii) C₂₋₈ алкенільна група, необов'язково, заміщена гідрокси, або

(iv) C₂₋₈ алкінільна група, необов'язково, заміщена гідрокси є переважними, і особливо,

як R^{2a}, (i) C₅₋₈ алкільна група заміщена гідрокси,

(ii) C₁₋₈ алкільна група заміщена замісником(ами) вибраними з

(a) галогенований C₁₋₄ алкілокси,

(b) -O-(CH₂)_n-OH (в якій (CH₂)_n є, необов'язково, заміщеним гідрокси),

(c) -O-(CH₂)_n-O-CO-NH₂,

(d) -O-(CH₂)_n-O-(необов'язково галогенований C₁₋₄ алкіл),

(e) -O-(CH₂)_n-SO₂-(необов'язково галогенований C₁₋₄ алкіл),

(f) -O-(CH₂)_n-SO₂-C₆₋₁₈ арил,

(g) -O-(CH₂)_n-NR⁸-SO₂-(необов'язково галогенований C₁₋₄ алкіл),

(h) -CO-NR⁸-(CH₂)_n-OH,

(i) -CO-NR⁸-(CH₂)_n-SO₂-(необов'язково галогенований C₁₋₄ алкіл),

(j) -NR⁸-(CH₂)_n-SO₂-C₁₋₄ алкіл,

(k) -NR⁸-CO-(CH₂)_n-OH (де (CH₂)_n є, необов'язково, заміщеним C₁₋₄ алкілом),

(l) -NR⁸-CO-(CH₂)_n-O-C₁₋₄ алкіл,

(m) -NR⁸-CO-(CH₂)_n-SO-(необов'язково галогенований C₁₋₄ алкіл),

(n) -NR⁸-CO-(CH₂)_n-SO₂-(необов'язково галогенований C₁₋₄ алкіл) (де (CH₂)_n є, необов'язково, заміщеним C₁₋₄ алкілом),

(o) -NR⁸-CO-(CH₂)_n-SO₂-C₃₋₈ циклоалкіл,

(p) -NR⁸-CO₂-(CH₂)_n-SO₂-C₁₋₄ алкіл,

(q) -NR⁸-CO-NH-(CH₂)_n-SO₂-C₁₋₄ алкіл,

(r) -NR⁸-SO₂-(CH₂)_n-SO₂-C₁₋₄ алкіл,

(s) -S-(CH₂)_n-OH,

(t) -SO-(CH₂)_n-OH,

(u) -SO₂-(CH₂)_n-OH, і

(v) -NR⁸-CO-(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраним з гідрокси, C₁₋₄ алкілу, необов'язково окисленого C₁₋₄ алкілтію, -CO-C₁₋₄ алкілу, -CO-NH-C₁₋₄ алкілу, -CONH₂, -SO₂-C₁₋₄ алкілу, -SO₂-NH-C₁₋₄ алкілу, -SO₂NH₂ і їм подібних),

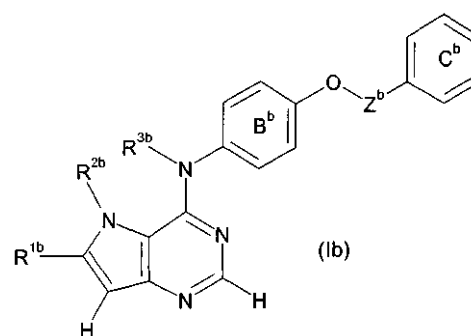
в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R⁸ є атом водню або C₁₋₄ алкільна група,

(iii) C₂₋₈ алкенільна група, необов'язково, заміщена гідрокси, або

(iv) C₂₋₈ алкінільна група, необов'язково, заміщена гідрокси є переважними, і як R⁸, атом водню, метил, етил і їм подібні є переважними, і атом водню є особливо переважним.

[сполука (lb)]

Сполука представлена формулою:



в якій R^{1b} є атом водню або необов'язково заміщена група зв'язана через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню,

R^{2b} є, необов'язково, заміщена група зв'язана через атом вуглецю або атом сірки, або

R^{1b} і R^{2b}, або R^{2b} і R^{3b} є, необов'язково, зв'язаними з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури,

R^{3b} є атом водню або необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група, або R^{3b}, необов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю сусідньої фенільної групи з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури,

B^b є, необов'язково, заміщеним бензольним кільцем, C^b є, необов'язково, заміщена C_{6-18} арильна група, і

Z^b є, необов'язково, заміщена C_{1-3} алкіленова група, або її сіль.

Як "необов'язково заміщена група зв'язана через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню" для R^{1b} може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеної групи зв'язаної через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню" для R^1 .

Як "необов'язково заміщена група зв'язана через атом вуглецю або атом сірки" для R^{2b} може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеної групи зв'язаної через атом вуглецю або атом сірки" для R^2 .

Як "необов'язково заміщене структурне кільце" утворене R^{1b} і R^{2b} , або R^{2b} і R^{3b} зв'язаними один з одним, може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеного структурного кільця" утвореного R^1 і R^2 , або R^2 і R^3 зв'язаного один з одним.

Як "необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група" для R^{3b} може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеної аліфатичної вуглеводневої групи" для R^3 .

Як "необов'язково заміщене структурне кільце" утворене R^{3b} і атомом вуглецю сусідньої фенільної групи може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеного структурного кільця" утвореного R^3 і атомом вуглецю сусідньої фенільної групи.

Як "необов'язково заміщене бензольне кільце" для B^b може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеного бензольного кільця" для B^a .

Як "необов'язково заміщена C_{6-18} арильна група" для C^b може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеної C_{6-18} арильної групи" для C^a .

Як " C_{1-3} алкіленова група" "необов'язково заміщеної C_{1-3} алкіленової групи" для Z^b може бути використаний метилен, етилен, триметилен і пропілен.

Як "замісник" "необов'язково заміщеної C_{1-3} алкіленової групи" для Z^b можуть бути використані 1-3 замісники, що вибирають з галогену, гідрокси, C_{1-4} алкілокси, C_{1-4} алкіл-карбонілу, карбокси, C_{1-4} алкокси-карбонілу, ціано, карбамоїлу, сульфамойлу, нітро, аміно, C_{1-4} алкіл-карбоніламіно, C_{1-4} алкокси-карбоніламіно і C_{1-4} алкілсульфоніламіно.

Як R^{2b} , C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група, C_{2-8} алкінільна група, карбамоїльна група, C_{1-8} алкіл-карбонільна група, C_{1-8} алкілсульфонільна група, C_{3-8} циклоалкільна група, C_{6-18} арильна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, C_{6-18} арил-карбонільна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, C_{6-18} арил-сульфонільна група, гетероциклічна група, гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, гетероцикл-карбонільна група або гетероцикл- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з

- (a) галоген,
- (b) оксо,
- (c) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,
- (d) $-(CH_2)_m-Q$,

(e) $-(CH_2)_m-Z^1$ - (необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(f) $-(CH_2)_m-Z^1-C_{3-8}$ циклоалкіл,

(g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$,

(h) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1$ - (необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(i) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-C_{3-8}$ циклоалкіл,

(j) $-(CH_2)_m-Z^1$ - (необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки),

(k) $-(CH_2)_m-Z^2-C_{1-4}$ алкокси, і

(l) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-C_{1-4}$ алкіл

де m є цілим числом від 0 до 4, n є цілим числом від 1 до 4,

Q є гідрокси, карбокси, ціано, нітро, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, $-OCONH_2$ або $-SO_2NR^6R^7$,

Z^1 є $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, або $-NR^8-C(=NH)-NH-$,

Z^2 є $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8-$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^8-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-C(=NH)-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, або $-SO_2-NR^8-$,

$(CH_2)_m$ і $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеними 1-5 замісниками, що вибирають з галогену, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу і гідрокси, і коли gl або n є не менше ніж 2, підгрупа $-CH_2CH_2-(CH_2)_m$ і $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміненою $-CH=CH-$ або $-C\equiv C-$,

R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атомом водню або C_{1-4} алкільна група, або R^6 і R^7 є зв'язаними утворюючи, разом з атомом азоту, 3-8-членну насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу,

R^8 є атомом водню або C_{1-4} алкіл, і R^9 є C_{1-4} алкіл є переважними.

Як сполука (Ib), сполука, в якій

B^b є бензольне кільце, необов'язково, заміщене галогеном;

C^b є фенільна група, необов'язково, заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з галогену, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу і ціано;

R^{1b} є (i) атомом водню, або

(ii) C_{2-4} алкенільна група, необов'язково, заміщена гідрокси;

R^{2b} є

(i) C_{1-8} алкільна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

- (a) галоген,
- (b) гідрокси,
- (c) C_{1-4} алкілокси,
- (d) $-O-(CH_2)_n-OH$,
- (e) $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,
- (f) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,
- (g) $-NR^6R^7$, і
- (h) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атомом водню або C_{1-4} алкільна група, і R^8 є атомом водню або C_{1-4} алкільна група,

(ii) C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

(a) C_{1-4} алкіл, що необов'язково має гідрокси,

(b) карбокси,

(c) C_{1-4} алкокси-карбоніл,

(d) 5-8-членний гетеро цикл-карбоніл, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки, що необов'язково має замісник(и) вибраний з гідрокси і C_{1-4} алкілу, і

(e) C_{1-4} алкіл-карбамоїл, що необов'язково має замісник(и) вибраний з гідрокси і карбамоїлу,

(iii) C_{6-18} арил-карбонільна група, необов'язково, заміщена C_{1-4} алкокси,

(iv) C_{6-18} арил-сульфонільна група, необов'язково, заміщена C_{1-4} алкокси, або

(v) 5-8-членний гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраним з

(a) карбокси, і

(b) C_{1-4} алкокси-карбоніл;

R^{3b} є атом водню або C_{1-6} алкільна група; або

R^{2b} і R^{3b} є необов'язково, зв'язаними утворюючи C_{2-4} алкілен; і

Z^b є C_{1-3} алкіленова група, є переважною.

Однак, як сполука (Ib), сполука, в якій

B^b є бензольне кільце, необов'язково, заміщене галогеном;

C^b є фенільна група, необов'язково, заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з галогену і необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу;

R^{1b} є атом водню;

R^{2b} є C_{1-8} алкільна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

(a) гідрокси,

(b) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(c) $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(d) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(e) $-NR^6R^7$, і

(f) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група;

R^{3b} є атом водню або C_{1-6} алкільна група; і

Z^b є C_{1-3} алкіленова група, є переважною.

Особливо, як сполука (Ib), сполука, в якій

B^b є бензольне кільце, необов'язково, заміщене галогеном;

C^b є фенільна група, необов'язково, заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з галогену і необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу;

R^{1b} є атом водню;

R^{2b} є C_{1-8} алкільна група заміщена замісником(ами) вибраними з

(a) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(b) $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл, і

(c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група;

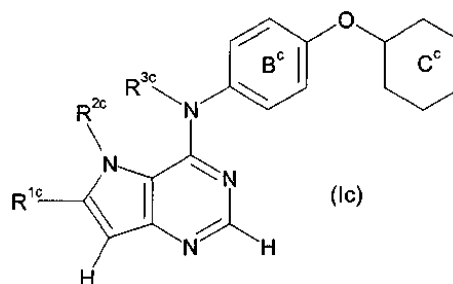
R^{3b} є атом водню або C_{1-6} алкільна група; і

Z^b є метиленова група, є переважною.

Як R^8 , атом водню, метил, етил і їм подібні є переважними, і атом водню є особливо переважним.

[сполука (Ic)]

Сполука представлена формулою:



в якій R^{1c} є атом водню або необов'язково заміщена група зв'язана через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню,

R^{2c} є, необов'язково, заміщена група зв'язана через атом вуглецю або атом сірки, або

R^{1c} і R^{2c} , або R^{2c} і R^{3c} є, необов'язково, зв'язаними з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури,

R^{3c} є атом водню або необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група, або R^{3c} , необов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю сусідньої фенільної групи з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури,

B^c є, необов'язково, заміщеним бензольним кільцем, і C^c є, необов'язково, заміщена гетероциклічна група, або її сіль.

Як "необов'язково заміщена група зв'язана через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню" для R^{1c} може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеної групи зв'язаної через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню" для R^1 .

Як "необов'язково заміщена група зв'язана через атом вуглецю або атом сірки" для R^{2c} може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеної групи зв'язаної через атом вуглецю або атом сірки" для R^2 .

Як "необов'язково заміщене структурне кільце" утворене R^{1c} і R^{2c} або R^{2c} і R^{3c} зв'язаних один з одним може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеного структурного кільця" утвореного R^1 і R^2 або R^2 і R^3 зв'язаних один з одним.

Як "необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група" для R^{3c} може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеної аліфатичної вуглеводневої групи" для R^3 .

Як "необов'язково заміщене структурне кільце" утворене R^{3c} і атомом вуглецю сусідньої фенільної групи може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеного структурного кільця" утвореного R^3 і атомом вуглецю сусідньої фенільної групи.

Як "необов'язково заміщене бензольне кільце" для B^c може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеного бензольного кільця" для B^a .

Як "гетероциклічна група" "необов'язково заміщеної гетероциклічної групи" для C^c може бути використана згадана вище "гетероциклічна група", і 5-8-членна гетероциклічна група, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисненого атому сірки може бути особливо переважно використаною. Осо-

бливо, 5 або 6-членні ароматичні моноциклічні гетероциклічні групи, такі як фурил, тієніл, піроліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, імідазоліл, піразоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, фуразаніл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,3-тріазоліл, 1,2,4-тріазоліл, тетразоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл і їм подібні, 3-8-членні (переважно 5- або 6-членні) насичені або ненасичені (переважно насичені) аліфатичні гетероциклічні групи, такі як оксиранил, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, тетрагідрофурил, тіоланіл, піперидил, тетрагідропіраніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, дигідро-1,2,4-оксадіазоліл і їм подібні можуть бути використані, і особливо переважними є піридил, піримідиніл, піперидил (особливо, 4-піперидил) і їм подібні.

Як "замісник" "необов'язково заміщеної гетероциклічної групи" для C^c може бути використана група подібна до "замісника" "необов'язково заміщеної C_{6-18} арильної групи" для C^a .

Як R^{2c} , C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група, C_{2-8} алкінільна група, карбамоїльна група, C_{1-8} алкіл-карбонільна група, C_{1-8} алкілсульфонільна група, C_{3-8} циклоалкільна група, C_{6-18} арильна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, C_{6-18} арил-карбонільна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, C_{6-18} арил-сульфонільна група, гетероциклічна група, гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, гетероцикл-карбонільна група або гетероцикл- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з

- (a) галоген,
- (b) оксо,
- (c) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,
- (d) $-(CH_2)_m-Q$,
- (e) $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
- (f) $-(CH_2)_m-Z^1-C_{3-8}$ циклоалкіл,
- (g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$,
- (h) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
- (i) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-C_{3-8}$ циклоалкіл,
- (j) $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки),
- (k) $-(CH_2)_m-Z^2-C_{1-4}$ алкокси, і
- (l) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-C_{1-4}$ алкіл

де m є цілим числом від 0 до 4, n є цілим числом від 1 до 4,

Q є гідрокси, карбокси, ціано, нітро, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$ або $-SO_2NR^6R^7$,
 Z^1 є $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^8)-$, $-N(SO_2R^8)-$, $-CO-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, або $-NR^8-C(=NH)-NH-$,
 Z^2 є $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^8-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^8)-$, $-N(SO_2R^8)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-C(=NH)-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, або $-SO_2-NR^8-$,

$(CH_2)_m$ і $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеними 1-5 замісниками, що вибирають з галогену, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу і гідрокси, і коли m або n є не менше ніж 2, підгрупа $-CH_2CH_2-(CH_2)_m$ і $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеною $-CH=CH-$,

R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, або R^6 і R^7 є зв'язаними утворюючи, разом з атомом азоту, 3-8-членну насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу,

R^8 є атом водню або C_{1-4} алкіл, і R^9 є C_{1-4} алкіл є переважним.

Як сполука (Ic), сполука, в якій

V^c є бензольне кільце, необов'язково, заміщене 1-4 замісниками, що вибирають з галогену і необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу;

C^c є 5-8-членна гетероциклічна група, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки (наприклад, піридил, піримідил, 4-піперидил), яка є необов'язково заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з

- (i) галоген,
- (ii) C_{1-4} алкіл,
- (iii) C_{1-4} алкіл-карбоніл,
- (iv) необов'язково галогенований C_{1-4} алкокси-карбоніл,
- (v) C_{3-8} циклоалкіл-карбоніл, і
- (vi) карбамоїльна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

- (a) необов'язково галогенований C_{1-8} алкіл,
- (b) C_{3-8} циклоалкіл, і
- (c) C_{6-18} арил, необов'язково, заміщений замісником(ами) вибраним з галогену, C_{1-4} алкілу і C_{1-4} алкілокси;

R^{1c} є (i) атом водню,
(ii) C_{2-4} алкенільна група, необов'язково, заміщена гідрокси, або

(iii) 5-8-членна гетероциклічна група, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки;

R^{2c} є
(i) C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

- (a) галоген,
- (b) гідрокси,
- (c) C_{1-4} алкілокси,
- (d) карбокси,
- (e) C_{1-4} алкокси-карбоніл,
- (f) $-O-(CH_2)_n-OH$,
- (g) $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,
- (h) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$, і
- (i) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл

в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, або

(ii) C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена C_{1-4} алкілом, що необов'язково має гідрокси; і

R^{3c} є атом водню або C_{1-6} алкільна група; або
 R^{2c} і R^{3c} є, необов'язково, зв'язаними утворюючи C_{2-4} алкілен є переважною.

Однак, як сполука (Ic), сполука, в якій

V^c є бензольне кільце, необов'язково, заміщене 1-4 замісниками, що вибирають з галогену і C_{1-4} алкілу;

C^c є 5-8-членна гетероциклічна група, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки, яка є необов'язково заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з

- (i) C_{1-4} алкіл,
- (ii) C_{1-4} алкіл-карбоніл,
- (iii) необов'язково галогенований C_{1-4} алкокси-карбоніл,
- (iv) C_{3-8} циклоалкіл-карбоніл, і
- (v) карбамойльна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з
 - (a) необов'язково галогенований C_{1-8} алкіл,
 - (b) C_{3-8} циклоалкіл, і
 - (c) C_{6-18} арил, необов'язково, заміщений галоген;

R^{1c} є атом водню;

R^{2c} є C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

- (a) гідрокси,
- (b) C_{1-4} алкілокси,
- (c) $-O-(CH_2)_n-OH$,
- (d) $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл, і
- (e) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл

в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група; і

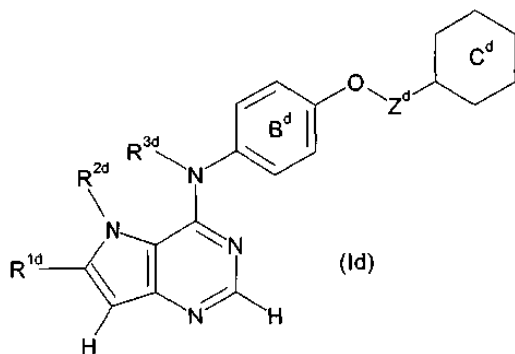
R^{3c} є атом водню або C_{1-6} алкільна група є переважними, особливо, сполука, в якій R^{2c} є C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

- (a) $-O-(CH_2)_n-OH$, і
- (b) $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

в якій n є цілим числом від 1 до 4 є переважною.

[сполука (Id)]

Сполука представлена формулою



в якій R^{1d} є атом водню або необов'язково заміщена група зв'язана через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню,

R^{2d} є, необов'язково, заміщена група зв'язана через атом вуглецю або атом сірки, або

R^{1d} і R^{2d} , або R^{2d} і R^{3d} є, необов'язково, зв'язаними з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури,

R^{3d} є атом водню або необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група, або R^{3d} , необов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю сусідньої фенільної групи з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури,

B^d є, необов'язково, заміщеним бензольним кільцем,

C^d є, необов'язково, заміщена гетероциклічна група, і

Z^d є, необов'язково, заміщена C_{1-3} алкіленова група, або її сіль.

Як "необов'язково заміщена група зв'язана через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню" для R^{1d} може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеної групи зв'язаної через атом вуглецю, атом азоту або атом кисню" для R^1 .

Як "необов'язково заміщена група зв'язана через атом вуглецю або атом сірки" для R^{2d} може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеної групи зв'язаної через атом вуглецю або атом сірки" для R^2 .

Як "необов'язково заміщене структурне кільце" утворене R^{1d} і R^{2d} або R^{2d} і R^{3d} зв'язаними один з одним може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеного структурного кільця" утвореного R^1 і R^2 або R^2 і R^3 зв'язаного один з одним.

Як "необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група" для R^{3d} може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеної аліфатичної вуглеводневої групи" для R^3 .

Як "необов'язково заміщене структурне кільце" утворене R^{3d} і атомом вуглецю сусідньої фенільної групи може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеного структурного кільця" утвореного R^3 і атомом вуглецю сусідньої фенільної групи.

Як "необов'язково заміщене бензольне кільце" для B^d може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеного бензольного кільця" для B^a .

Як "необов'язково заміщена гетероциклічна група" для C^d може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеної гетероциклічної групи" для C^c .

Як "необов'язково заміщена C_{1-3} алкіленова група" для Z^d може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеної C_{1-3} алкіленової групи" для Z^b .

Як R^{2d} , C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група, C_{2-8} алкінільна група, карбамойльна група, C_{1-8} алкіл-карбонільна група, C_{1-8} алкілсульфонільна група, C_{3-8} циклоалкільна група, C_{6-18} арильна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, C_{6-18} арил-карбонільна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, C_{6-18} арил-сульфонільна група, гетероциклічна група, гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, гетероцикл-карбонільна група або гетероцикл- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з

- (a) галоген,
- (b) оксо,
- (c) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,
- (d) $-(CH_2)_m-Q$,
- (e) $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
- (f) $-(CH_2)_m-Z^1-C_{3-8}$ циклоалкіл,
- (g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$,
- (h) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
- (i) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-C_{3-8}$ циклоалкіл,

(j) $-(CH_2)_m-Z^1$ - (необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки),

(k) $-(CH_2)_m-Z^2$ - C_{1-4} алкокси, і

(l) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-C_{1-4}$ алкіл

де m є цілим числом від 0 до 4, n є цілим числом від 1 до 4,

Q є гідрокси, карбокси, ціано, нітро, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$ або $-SO_2NR^6R^7$,

Z^1 є $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, або $-NR^8-C(=NH)-NH-$,

Z^2 є $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^8-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-C(=NH)-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, або $-SO_2-NR^8-$,

$(CH_2)_m$ і $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеними 1-5 замісниками, що вибирають з галогену, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу і гідрокси, і коли m або n є не менше ніж 2, підгрупа $-CH_2CH_2-$ $(CH_2)_m$ і $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміненою $-CH=CH-$,

R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню, або C_{1-4} алкільна група, або R^6 і R^7 є зв'язаними утворюючи, разом з атомом азоту, 3-8-членну насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу,

R^8 є атом водню або C_{1-4} алкіл, і R^9 є C_{1-4} алкіл, є переважною.

Як сполука (Id), сполука, в якій

V^d є бензольне кільце, необов'язково, заміщене не галогеном;

C^d є 5-8-членна гетероциклічна група, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки;

R^{1d} є атом водню;

R^{2d} є

(i) C_{1-4} алкіл, необов'язково, заміщений замісником(ами) вибраним з

(a) C_{1-4} алкілокси

(b) $-O-(CH_2)_n-OH$, і

(c) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл

в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, або

(ii) 5-8-членний гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраним з

(a) карбокси, і

(b) C_{1-4} алкокси-карбоніл;

R^{3d} є атом водню або C_{1-6} алкільна група; і

Z^d є C_{1-3} алкіленова група є переважною.

Однак, як сполука (Id), сполука, в якій

V^d є бензольне кільце, необов'язково, заміщене не галогеном;

C^d є 5-8-членна гетероциклічна група, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки;

R^{1d} є атом водню,

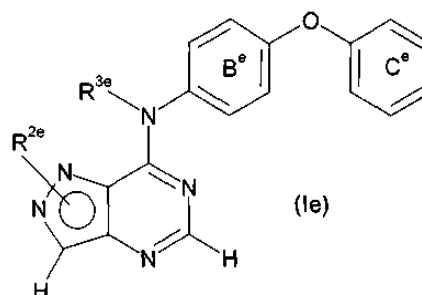
R^{2d} є C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена C_{1-4} алкілокси,

R^{3d} є атом водню або C_{1-6} алкільна група; і

Z^d є метиленова група, є переважною.

[сполука (Ie)]

Сполука представлена формулою:



в якій R^{2e} є, необов'язково, заміщена група зв'язана через атом вуглецю або атом сірки, або R^{2e} і R^{3e} є, необов'язково, зв'язаними з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури,

R^{3e} є атом водню або необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група, або R^{3e} , необов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю сусідньої фенільної групи з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури,

V^e є, необов'язково, заміщеним бензольним кільцем, і C^e є, необов'язково, заміщена C_{6-18} арильна група, або її сіль.

Як "необов'язково заміщена група зв'язана через атом вуглецю або атом сірки" для R^{2e} може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеної групи зв'язаної через атом вуглецю або атом сірки" для R^2 .

Як "необов'язково заміщене структурне кільце" утворене R^{2e} і R^{3e} зв'язаних один з одним може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеного структурного кільця" утвореного R^2 і R^3 зв'язаних один з одним.

Як "необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група" для R^{3e} може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеної аліфатичної вуглеводневої групи" для R^3 .

Як "необов'язково заміщене структурне кільце" утворене R^{3e} і атомом вуглецю сусідньої фенільної групи може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеного структурного кільця" утвореного R^3 і атомом вуглецю сусідньої фенільної групи.

Як "необов'язково заміщене бензольне кільце" для V^e може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеного бензольного кільця" для V^a .

Як "необов'язково заміщена C_{6-18} арильна група" для C^e може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеної C_{6-18} арильної групи" для C^a .

Як R^{2e} , C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група, C_{2-8} алкінільна група, карбамоїльна група, C_{1-8} алкіл-карбонільна група, C_{1-8} алкілсульфонільна група, C_{3-8} циклоалкільна група, C_{6-18} арильна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, C_{6-18} арил-карбонільна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, C_{6-18} арил-сульфонільна група, гетероциклічна група, гетероцикл- C_{1-4} алкільна

група, гетероцикл-карбонільна група або гетероцикл- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з

- (a) галоген,
- (b) оксо,
- (c) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,
- (d) $-(CH_2)_m-Q$,
- (e) $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
- (f) $-(CH_2)_m-Z^1-C_{3-8}$ циклоалкіл,
- (g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$,
- (h) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1$ -необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,
- (i) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-C_{3-8}$ циклоалкіл,
- (j) $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки),
- (k) $-(CH_2)_m-Z^2-C_{1-4}$ алкокси, і
- (l) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-C_{1-4}$ алкіл

де m є цілим числом від 0 до 4, n є цілим числом від 1 до 4,

Q є гідрокси, карбокси, ціано, нітро, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$ або $-SO_2NR^6R^7$,

Z^1 є $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, або $-NR^8-C(=NH)-NH-$,

Z^2 є $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^8$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-C(=NH)-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, або $-SO_2-NR^8$,

$(CH_2)_m$ і $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеними 1-5 замісниками, що вибирають з галогену, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу і гідрокси, і коли m або n є не менше ніж 2, підгрупа $-CH_2CH_2-(CH_2)_m$ і $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеною $-CH=CH-$,

R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню, або C_{1-4} алкільна група, або R^6 і R^7 є зв'язаними утворюючи, разом з атомом азоту, 3-8-членну насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу,

R^8 є атом водню або C_{1-4} алкіл, і R^9 є C_{1-4} алкіл, є переважною.

Як сполука (Ie), сполука, в якій

B^e є бензольне кільце, необов'язково, заміщене галогеном;

C^e є фенільна група, необов'язково, заміщена необов'язково галогенованим C_{1-4} алкілом; і

R^{2e} є C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена $-O-(CH_2)_n-OH$, в якій n є цілим числом від 1 до 4, є переважною.

Однак, як сполука (Ie), сполука, в якій

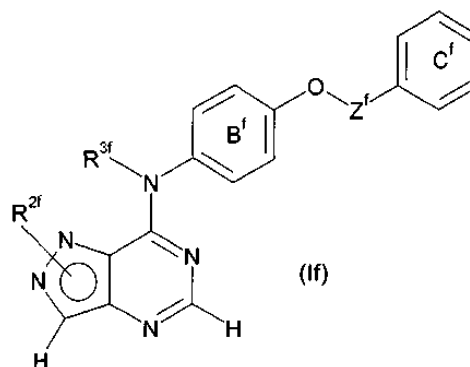
B^e є бензольне кільце, необов'язково, заміщене галогеном;

C^e є фенільна група, необов'язково, заміщена необов'язково галогенованим C_{1-4} алкілом; і

R^{2e} є C_{1-4} алкільна група заміщена $-O-(CH_2)_n-OH$, в якій n є цілим числом від 1 до 4, є переважною.

[сполука (If)]

Сполука представлена формулою:



в якій R^{2f} є, необов'язково, заміщена група зв'язана через атом вуглецю або атом сірки, або R^{2f} і R^{3f} є, необов'язково, зв'язаними з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури,

R^{3f} є атом водню або необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група, або R^{3f} , необов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю сусідньої фенільної групи з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури,

B^f є, необов'язково, заміщеним бензольним кільцем, C^f є, необов'язково, заміщена C_{6-18} арильна група, і

Z^f є, необов'язково, заміщена C_{1-3} алкіленова група, або її сіль.

Як "необов'язково заміщена група зв'язана через атом вуглецю або атом сірки" для R^{2f} може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеної групи зв'язаної через атом вуглецю або атом сірки" для R^2 .

Як "необов'язково заміщене структурне кільце" утворене R^{2f} і R^{3f} зв'язаних один з одним може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеного структурного кільця" утвореного R^2 і R^3 зв'язаних один з одним.

Як "необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група" для R^{3f} може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеної аліфатичної вуглеводневої групи" для R^3 .

Як "необов'язково заміщене структурне кільце" утворене R^{3f} і атомом вуглецю сусідньої фенільної групи може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеного структурного кільця" утвореного R^3 і атомом вуглецю сусідньої фенільної групи.

Як "необов'язково заміщене бензольне кільце" для B^f може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеного бензольного кільця" для B^a .

Як "необов'язково заміщена C_{6-18} арильна група" для C^f може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеної C_{6-18} арильної групи" для C^a .

Як "необов'язково заміщена C_{1-3} алкіленова група" для Z^f може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеної C_{1-3} алкіленової групи" для Z^b .

Як R^{2f} , C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група, C_{2-8} алкінільна група, карбамоільна група, C_{1-8} алкіл-карбонільна група, C_{1-8} алкілсульфонільна

група, C₃₋₈ циклоалкільна група, C₆₋₁₈ арильна група, C₆₋₁₈ арил-C₁₋₄ алкільна група, C₆₋₁₈ арил-карбонільна група, C₆₋₁₈ арил-C₁₋₄ алкіл-карбонільна група, C₆₋₁₈ арил-сульфонільна група, гетероциклічна група, гетероцикл-C₁₋₄ алкільна група, гетероцикл-карбонільна група або гетероцикл-C₁₋₄ алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з

- (a) галоген,
 - (b) оксо,
 - (c) необов'язково галогенований C₁₋₄ алкіл,
 - (d) -(CH₂)_m-Q,
 - (e) -(CH₂)_m-Z¹-(необов'язково галогенований C₁₋₄ алкіл),
 - (f) -(CH₂)_m-Z¹-C₃₋₈ циклоалкіл,
 - (g) -(CH₂)_m-Z²-(CH₂)_n-Q,
 - (h) -(CH₂)_m-Z²-(CH₂)_n-Z¹-необов'язково галогенований C₁₋₄ алкіл,
 - (i) -(CH₂)_m-Z²-(CH₂)_n-Z¹-C₃₋₈ циклоалкіл,
 - (j) -(CH₂)_m-Z¹-(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки),
 - (k) -(CH₂)_m-Z²-C₁₋₄ алкокси, і
 - (l) -(CH₂)_m-Z²-(OH)_n-Z¹-(CH₂)_n-Z¹-C₁₋₄ алкіл
- де m є цілим числом від 0 до 4, n є цілим числом від 1 до 4,

Q є гідрокси, карбокси, ціано, нітро, -NR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷ або -SO₂NR⁶R⁷,
 Z¹ є -O-, -CO-, -C(OH)R⁸-, -C(=N-OR⁸)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(COR⁸)-, -N(CO₂R⁹)-, -N(SO₂R⁹)-, -CO-O-, -O-CO-, -CO-NR⁸-, -NR⁸-CO-, -NR⁸-CO₂-, -NR⁸-CO-NH-, -NR⁸-SO₂-, або -NR⁸-C(=NH)-NH-,
 Z² є -O-, -CO-, -C(OH)R⁸-, -C(=N-OR⁸)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁸-, -N(COR⁸)-, -N(CO₂R⁹)-, -N(SO₂R⁹)-, -CO-O-, -O-CO-, -CO-NR⁸-, -NR⁸-CO-, -NR⁸-CO₂-, -NR⁸-CO-NH-, -NR⁸-C(=NH)-NH-, -NR⁸-SO₂-, або -SO₂-NR⁸-,

(CH₂)_m і (CH₂)_n є, необов'язково, заміщеними 1-5 замісниками, що вибирають з галогену, необов'язково галогенованого C₁₋₄ алкілу і гідрокси, і коли m або n є не менше ніж 2, підгрупа -CH₂CH₂-(CH₂)_m і (CH₂)_n є, необов'язково, заміненою -CH=CH-,

R⁶ і R⁷ є однаковими або різними і кожен є атом водню або C₁₋₄ алкільна група, або R⁶ і R⁷ є зв'язаними утворюючи, разом з атомом азоту, 3-8-членну насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу,

R⁸ є атом водню або C₁₋₄ алкіл, і R⁹ є C₁₋₄ алкіл, є переважною.

Як сполука (If), сполука, в якій

B^f є бензольне кільце, необов'язково, заміщене галогеном;

C^f є фенільна група, необов'язково, заміщена галогеном;

R^{2f} є

(i) C₁₋₄ алкільна група, необов'язково, заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з групи, яка містить

- (a) гідрокси,
- (b) -O-(CH₂)_n-OH,
- (c) -NR⁸-(CH₂)_n-O-C₁₋₄ алкіл,

(d) -NR⁸-(CH₂)_n-гетероциклічна група (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки), і

(e) -NR⁸-(CH₂)_n-SO₂-C₁₋₄ алкіл,

в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R⁸ є атом водню або C₁₋₄ алкільна група,

(ii) C₆₋₁₈ арильна група, необов'язково, заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з групи, яка містить

(a) C₁₋₄ алкіл, необов'язково, заміщений замісником(ами) вибраним з гідрокси, -NR⁸-(CH₂)_n-OH, -NR⁸-(CH₂)_n-O-C₁₋₄ алкіл,

-NR⁸-(CH₂)_n-гетероциклічна група (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки) і -NR⁸-(CH₂)_n-SO₂-C₁₋₄ алкіл, і

(b) -CO-NR⁸-(CH₂)_n-O-C₁₋₄ алкіл,

в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R⁸ є атом водню або C₁₋₄ алкільна група, або

(iii) C₆₋₁₈ арил-C₁₋₄ алкільна група, необов'язково, заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з групи, яка містить

(a) карбокси,

(b) C₁₋₄ алкокси-карбоніл, і

(c) -CO-NR⁸-(CH₂)_n-O-C₁₋₄ алкіл,

в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R⁸ є атом водню або C₁₋₄ алкільна група,

R^{3f} є атом водню або C₁₋₆ алкільна група; і

Z^f є C₁₋₃ алкіленова група; або

R^{2f} і R^{3f} є, необов'язково, зв'язаними утворюючи C₂₋₄ алкілен, є переважною.

Як R⁸, атом водню, метил, етил і їм подібні є переважними, і атом водню є особливо переважним.

Однак, як сполука (If), сполука, в якій

B^f є бензольне кільце, необов'язково, заміщене галогеном;

C^f є фенільна група, необов'язково, заміщена галогеном;

R^{2f} є C₁₋₄ алкільна група, необов'язково, заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з групи, яка містить

(a) гідрокси, і

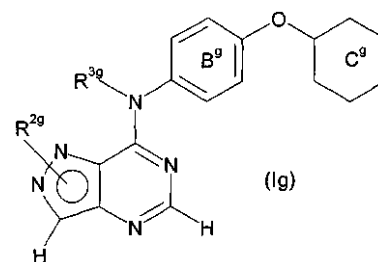
(b) -O-(CH₂)_n-OH, в якій n є цілим числом від 1 до 4;

R^{3f} є атом водню або C₁₋₆ алкільна група;

Z^f є метилен є переважними, і особливо, сполука, в якій R^{2f} є C₁₋₄ алкільна група заміщена -O-(CH₂)_n-OH, в якій n є цілим числом від 1 до 4, є переважною,

[сполука (Ig)]

Сполука представлена формулою:



в якій R^{2g} є, необов'язково, заміщена група зв'язана через атом вуглецю або атом сірки, або R^{2g} і R^{3g} є, необов'язково, зв'язаними з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури,

R^{3g} є атом водню або необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група, або R^{3g} , необов'язково, зв'язаний з атомом вуглецю сусідньої фенільної групи з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури,

B^9 є, необов'язково, заміщеним бензольним кільцем, і C^9 є, необов'язково, заміщена гетероциклічна група, або її сіль.

Як "необов'язково заміщена група зв'язана через атом вуглецю або атом сірки" для R^{2g} може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеної групи зв'язаної через атом вуглецю або атом сірки" для R^2 .

Як "необов'язково заміщене структурне кільце" утвореного R^{2g} і R^{3g} зв'язаних один з одним може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеного структурного кільця" утвореного R^2 і R^3 зв'язаних один з одним.

Як "необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група" для R^{3g} може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеної аліфатичної вуглеводневої групи" для R^3 .

Як "необов'язково заміщене структурне кільце" утвореного R^{3g} і атомом вуглецю сусідньої фенільної групи може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеного структурного кільця" утвореного R^3 і атомом вуглецю сусідньої фенільної групи.

Як "необов'язково заміщене бензольне кільце" для B^9 може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеного бензольного кільця" для B^9 .

Як "необов'язково заміщена гетероциклічна група" для C^9 може бути використана група подібна до "необов'язково заміщеної гетероциклічної групи" для C^9 .

Як R^{2g} , C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група, C_{2-8} алкінільна група, карбамоїльна група, C_{1-8} алкіл-карбонільна група, C_{1-8} алкілсульфонільна група, C_{3-8} циклоалкільна група, C_{6-18} арильна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, C_{6-18} арил-карбонільна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, C_{6-18} арил-сульфонільна група, гетероциклічна група, гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, гетероцикл-карбонільна група або гетероцикл- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з

- (a) галоген,
- (b) оксо,
- (c) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,
- (d) $-(CH_2)_m-Q$,
- (e) $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
- (f) $-(CH_2)_m-Z^1-C_{3-8}$ циклоалкіл,
- (g) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Q$,
- (h) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),
- (i) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-C_{3-8}$ циклоалкіл,
- (j) $-(CH_2)_m-Z^1$ -(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група)

на група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисненого атому сірки),

(k) $-(CH_2)_m-Z^2-C_{1-4}$ алкокси, і

(l) $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-Z^1-(CH_2)_n-Z^1-C_{1-4}$ алкіл

де m є цілим числом від 0 до 4, n є цілим числом від 1 до 4,

Q є гідрокси, карбоксо, ціано, нітро, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$ або $-SO_2NR^6R^7$,

Z^1 є $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, або $-NR^8-C(=NH)-NH-$,

Z^2 є $-O-$, $-CO-$, $-C(OH)R^8$, $-C(=N-OR^8)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^8-$, $-N(COR^8)-$, $-N(CO_2R^9)-$, $-N(SO_2R^9)-$, $-CO-O-$, $-O-CO-$, $-CO-NR^8-$, $-NR^8-CO-$, $-NR^8-CO_2-$, $-NR^8-CO-NH-$, $-NR^8-C(=NH)-NH-$, $-NR^8-SO_2-$, або $-SO_2-NR^8-$,

$(CH_2)_m$ і $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеними 1-5 замісниками, що вибирають з галогену, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу і гідрокси, і коли m або n є не менше ніж 2, підгрупа $-CH_2CH_2-(CH_2)_m$ і $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміненою $-CH=CH-$.

R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню, або C_{1-4} алкільна група, або R^6 і R^7 є зв'язаними утворюючи, разом з атомом азоту, 3-8-членну насичену або ненасичену аліфатичну гетероциклічну групу,

R^8 є атом водню або C_{1-4} алкіл, і R^9 є C_{1-4} алкіл, є переважною.

Як сполука (lg), сполука, в якій

B^9 є бензольне кільце, необов'язково, заміщене C_{1-4} алкілом;

C^9 є 5-8-членна гетероциклічна група, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною C_{1-4} алкіл;

R^{2g} є

(i) C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена гідрокси,

(ii) C_{6-18} арильна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

(a) нітро,

(b) аміно,

(c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(d) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(e) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

(f) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-COOH$,

(g) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CO_2-C_{1-4}$ алкіл, і

(h) $-NR^8-CO-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

де m є цілим числом від 0 до 4, n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, або

(iii) C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

(a) карбоксо,

(b) C_{1-4} алкокси-карбоніл, і

(c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група;

R^{3g} є атом водню або C_{1-6} алкільна група; або R^{2g} і R^{3g} є, необов'язково, зв'язаними утворюючи C_{2-4} алкілен, є переважною.

Як сполука (Ig), сполука, в якій

R^{2g} є

(i) C_{6-18} арильна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

- (a) нітро,
- (b) аміно,
- (c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,
- (d) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,
- (e) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$,
- (f) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-COOH$,
- (g) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CO_2-C_{1-4}$ алкіл, і
- (h) $-NR^8-CO-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

де m є цілим числом від 0 до 4, n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, або

(ii) C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група заміщена замісником(ами) вибраними з

- (a) карбокси,
 - (b) C_{1-4} алкокси-карбоніл, і
 - (c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,
- в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, є переважною.

Як R^8 , атом водню, метил, етил і їм подібні є переважними, і атом водню є особливо переважним.

[сполука (Ih)]

Сполука (I) вибрана з наступних (A)-(H).

(A) Сполука (I), в якій W є CR^1 ;

A є фенілокси- C_{6-18} арильна група, в якій фенілоксизамісник є, необов'язково, заміщеним 1-5 замісниками, що вибирають з

- (i) галоген,
- (ii) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,
- (iii) гідрокси- C_{1-4} алкіл,
- (iv) гетероцикл- C_{1-4} алкіл (переважно, 5-8-членний гетероцикл- C_{1-4} алкіл, згаданий 5-8-членний гетероцикл має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, такий як імідазоліл, триазоліл і їм подібні),
- (v) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,
- (vi) C_{1-4} алкіл-карбоніл,
- (vii) ціано,
- (viii) карбамоїл, необов'язково, заміщений C_{1-8} алкілом, і

(ix) C_{1-4} алкокси-карбоніл, і

C_{6-18} арильний замісник є, необов'язково, додатково заміщеним 1-4 замісниками, що вибирають з галогену, d-4 алкіл, гідрокси- C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкілокси, карбокси і C_{1-4} алкокси-карбоніл;

X^1 є $-NR^3$ -, в якій R^3 є атом водню або C_{1-6} алкільна група;

R^1 є

- (i) атом водню,
- (ii) ціаногрупа, або
- (iii) C_{1-4} алкільна група або C_{2-4} алкенільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і коли n є не менше ніж 2, підгрупа $-CH_2CH_2-(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеною $-CH=CH-$;

R^2 є (i) атом водню або

(ii) C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група або C_{2-8} алкінільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраними з

- (a) гідрокси,
- (b) карбокси,
- (c) ціано,
- (d) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,

(e) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(f) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(g) $-O-(CH_2)_n-O$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(h) $-O-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(i) $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ арил,

(j) $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,

(k) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-C_{1-4}$ алкіл,

(l) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(m) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(n) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(o) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(p) $-CO-NR^8-O-C_{1-4}$ алкіл,

(q) $-NR^6R^7$,

(r) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(s) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(t) $-NR^8-CO$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(u) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$,

(v) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CN$,

(w) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

(x) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(y) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(z) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(aa) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ циклоалкіл,

(bb) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(cc) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(dd) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(ee) $-NR^8-CO-NH-O-C_{1-4}$ алкіл,

(ff) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(gg) $-NR^8-C(=NH)-NH-C_{1-4}$ алкіл,

(hh) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(ii) $-S-(CH_2)_n-OH$,

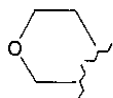
(jj) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(kk) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, і

(II) $-NR^8-CO$ -(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраним з гідрокси, C_{1-4} алкілу, необов'язково окисленого C_{1-4} алкілтію, $-CO-C_{1-4}$ алкілу, $-CO-O-C_{1-4}$ алкілу, $-CO-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-CONH_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ алкілу, $-SO_2-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-SO_2NH_2$ і їм подібних),

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним необов'язково галогенованим C_{1-4} алкілом або гідрокси, і коли n є не менше ніж 2, і підгрупа -

$\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n$ є, необов'язково, заміненою -
 $\text{CH}=\text{CH}-$; або
 R^1 і R^2 є, необов'язково, зв'язаними утворюючи



; або

R^2 і R^3 є, необов'язково, зв'язаними утворюючи
 C_{2-4} алкілен, необов'язково, заміщений іміногру-
 пою,

особливо переважно, R^{2a} є C_{1-8} алкільна група,
 C_{2-8} алкенільна група або C_{2-8} алкінільна група
 (особливо, C_{1-8} алкільна група), кожна з яких є,
 необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибра-
 ними з

- (a) гідрокси,
- (b) карбокси,
- (c) ціано,
- (d) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілок-
 си,
- (e) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ (в якій $(\text{CH}_2)_n$ є, необов'язко-
 во, заміщеним гідрокси),
- (f) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}_2$,
- (g) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}$ -(необов'язково галогенований
 C_{1-4} алкіл),
- (h) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2$ -(необов'язково галогенова-
 ний C_{1-4} алкіл),
- (i) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{6-18}$ арил,
- (j) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$,
- (k) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^8-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ алкіл,
- (l) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ алкіл,
- (m) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^8-\text{SO}_2$ -(необов'язково галогене-
 нований C_{1-4} алкіл),
- (n) $-\text{CO}-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$,
- (o) $-\text{CO}-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2$ -(необов'язково галогене-
 нований C_{1-4} алкіл),
- (p) $-\text{CO}-\text{NR}^8-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкіл,
- (q) $-\text{NR}^6\text{R}^7$,
- (r) $-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$,
- (s) $-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ алкіл,
- (t) $-\text{NR}^8-\text{CO}$ -(необов'язково галогенований C_{1-4}
 алкіл),
- (u) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ (в якій $(\text{CH}_2)_n$ є, необо-
 в'язково, заміщеним необов'язково галогенованим
 C_{1-4} алкілом або гідрокси),
- (v) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CN}$,
- (w) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^6\text{R}^7$ (коли n є не менше
 ніж 2, підгрупа $-\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n$ є, необов'язково,
 заміненою $-\text{CH}=\text{CH}-$),
- (x) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкіл,
- (y) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}$ -(необов'язково галогене-
 нований C_{1-4} алкіл),
- (z) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2$ -(необов'язково галогене-
 нований C_{1-4} алкіл) (де $(\text{CH}_2)_n$ є, необов'язково,
 заміщеним C_{1-4} алкілом),
- (aa) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{3-8}$ циклоалкіл,
- (bb) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^8-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ алкіл,
- (cc) $-\text{NR}^8-\text{CO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ алкіл,
- (dd) $-\text{NR}^8-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ алкіл,
- (ee) $-\text{NR}^8-\text{CO}-\text{NH}-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкіл,
- (ff) $-\text{NR}^8-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкіл,
- (gg) $-\text{NR}^8-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкіл,
- (hh) $-\text{NR}^8-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ алкіл,
- (ii) $-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$,

(jj) $-\text{SO}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$,

(kk) $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$, і

(ll) $-\text{NR}^8-\text{CO}$ -(необов'язково заміщена гетеро-
 циклічна група) (переважно, згадана гетероцикліч-
 на група є 5-8-членною гетероциклічною групою,
 що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому
 азоту, атому кисню і необов'язково окисненого
 атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замі-
 сником(ами) вибраним з гідрокси, C_{1-4} алкілу, не-
 обов'язково окисненого C_{1-4} алкілтію, $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ алкі-
 лу, $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{CONH}_2$,
 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ і їм
 подібних),

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є од-
 наковими або різними і кожен є атом водню або
 C_{1-4} алкільна група, і R^8 є атом водню або C_{1-4} ал-
 кільна група.

(B) Сполука (I), в якій W є CR^1 ;

А є феніл- C_{1-3} алкілокси- C_{6-18} арильна група, в
 якій фенільний замісник moiety є, необов'язково,
 заміщеним 1-5 замісниками, що вибирають з гало-
 гену, необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу і
 ціано, і

C_{6-18} арильний замісник є, необов'язково, до-
 датково заміщеним 1-4 замісниками, що вибира-
 ють з галогену, C_{1-4} алкіл, що необов'язково має
 гідрокси і C_{1-4} алкілокси;

X^1 є $-\text{NR}^3-$, в якій R^3 є атом водню або C_{1-6} ал-
 кільна група;

R^1 є (i) атом водню, або

(ii) C_{1-4} алкільна група або C_{2-4} алкенільна гру-
 па, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною замі-
 сником(ами) вибраними з

- (a) гідрокси,
- (b) аміно, і
- (c) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^6\text{R}^7$,

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є од-
 наковими або різними і кожен є атом водню або
 C_{1-4} алкільна група, і R^8 є атом водню або C_{1-4} ал-
 кільна група,

(iii) C_{6-18} арильна група, необов'язково, замі-
 щена замісником(ами) вибраними з

- (a) аміно,
- (b) карбокси,
- (c) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкіл, і
- (d) $-\text{NR}^8-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкіл,

в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом
 водню або C_{1-4} алкільна група, і коли n є не менше
 ніж 2, підгрупа $-\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n$ є, необов'язково,
 заміненою $-\text{CH}=\text{CH}-$, або

(iv) 5-8-членна гетероциклічна група, що має 1-
 3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому
 кисню і атому сірки;

R^2 є (i) атом водню,

(ii) C_{1-8} алкільна група, необов'язково, заміще-
 на замісником(ами) вибраними з

- (a) галоген,
- (b) гідрокси,
- (c) C_{1-4} алкілокси,
- (d) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$,
- (e) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкіл,
- (f) $-\text{CO}-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$,
- (g) $-\text{NR}^6\text{R}^7$, і
- (h) $-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$,

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є од-
 наковими або різними і кожен є атом водню або

C_{1-4} алкільна група, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група,

(iii) C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

(a) C_{1-4} алкіл, що необов'язково має гідрокси,

(b) карбокси,

(c) C_{1-4} алкокси-карбоніл,

(d) 5-8-членний гетеро цикл-карбоніл, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки, що необов'язково має замісник(и) вибраний з гідрокси і C_{1-4} алкілу, і

(e) C_{1-4} алкіл-карбамоїл, що необов'язково має замісник(и) вибраний з гідрокси і карбамоїлу,

(iv) C_{6-18} арил-карбонільна група, необов'язково, заміщена C_{1-4} алкокси,

(v) C_{6-18} арил-сульфонільна група, необов'язково, заміщена C_{1-4} алкокси, або

(vi) 5-8-членний гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраним з

(a) карбокси, і

(b) C_{1-4} алкокси-карбоніл; або

R^2 і R^3 є, необов'язково, зв'язаними утворюючи C_{2-4} алкілен.

(C) Сполука (I), в якій W є CR^1 ;

A є 5-8-членна гетероциклокси- C_{6-18} арильна група, що містить 1-3 гетероатоми, які вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки, в якій гетероциклокси замісник є, необов'язково, заміщеним 1-5 замісниками, що вибирають з

(i) галоген,

(ii) C_{1-4} алкіл,

(iii) C_{1-4} алкіл-карбоніл,

(iv) необов'язково галогенований C_{1-4} алкокси-карбоніл,

(v) C_{3-8} циклоалкіл-карбоніл, і

(vi) карбамоїльна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

(a) необов'язково галогенований C_{1-8} алкіл,

(b) C_{3-8} циклоалкіл, і

(c) C_{6-18} арил, необов'язково, заміщений замісником(ами) вибраним з галогену, C_{1-4} алкілу і C_{1-4} алкілокси, і

C_{6-18} арильний замісник є, необов'язково, додатково заміщеним 1-4 замісниками, що вибирають з галогену і необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу;

X^1 є $-NR^3$ -, в якій R^3 є атом водню або C_{1-6} алкільна група;

R^1 є (i) атом водню,

(ii) C_{1-4} алкільна група або C_{2-4} алкенільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраними з

(a) гідрокси,

(b) аміно,

(c) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$, і

(d) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і коли n є не менше ніж 2, підгрупа $-CH_2CH_2-$ (CH_2) $_n$ є, необов'язково, заміненою $-CH=CH-$,

(iii) C_{6-18} арильна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

(a) C_{1-4} алкіл, необов'язково, заміщений замісником(ами) вибраним з гідрокси, $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкілу і $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкілу,

(b) аміно,

(c) C_{1-4} алкілокси,

(d) карбокси, і

(e) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, або

(iv) 5-8-членна гетероциклічна група, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки;

R^2 є (i) атом водню,

(ii) C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

(a) галоген,

(b) гідрокси,

(c) C_{1-4} алкілокси,

(d) карбокси,

(e) C_{1-4} алкокси-карбоніл,

(f) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(g) $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(h) $-CO-NR^3-(CH_2)_n-OH$, і

(i) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл

в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, або

(iii) C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена C_{1-4} алкілом, що необов'язково має гідрокси; або

R^2 і R^3 є, необов'язково, зв'язаними утворюючи C_{2-4} алкілен.

(D) Сполука (I), в якій W є CR^1 ;

A є 5-8-членний гетероцикл- C_{1-3} алкілокси- C_{6-18} арильна група, що містить 1-3 гетероатоми, які вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки;

в якій C_{6-18} арильний замісник є, необов'язково, додатково заміщеним галогеном;

X^1 є $-NR^3$ -, в якій R^3 є атом водню або C_{1-6} алкільна група;

R^1 є (i) атом водню або

(ii) 5-8-членна гетероциклічна група, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки;

R^2 є (i) атом водню,

(ii) C_{1-4} алкіл, необов'язково, заміщений замісником(ами) вибраним з

(a) C_{1-4} алкілокси,

(b) $-O-(CH_2)_n-OH$, і

(c) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, або

(iii) 5-8-членний гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраним з

(a) карбокси, і

(b) C_{1-4} алкокси-карбоніл.

(E) Сполука (I), в якій W є N ;

A є фенілокси- C_{6-18} арильна група, в якій фенілокси замісник є, необов'язково, заміщеним 1-5 замісниками, що вибирають з необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу і ціано, і

C_{6-18} арильний замісник є, необов'язково, додатково заміщеним 1-4 замісниками, що вибирають з галогену і C_{1-4} алкілу;

X^1 є $-NR^{3'}$, в якій $R^{3'}$ є атом водню або C_{1-6} алкільна група;

R^2 є (i) атом водню або

(ii) C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена $-O-(CH_2)_n-OH$, в якій n є цілим числом від 1 до 4.

(F) Сполука (I), в якій W є N;

A є феніл- C_{1-3} алкілокси- C_{6-18} арильна група, в якій фенільний замісник є, необов'язково, заміщеним 1-5 замісниками, що вибирають з галогену і ціано, і

C_{6-18} арильний замісник є необов'язково додатково заміщеним 1-5 замісниками, що вибирають з галогену і C_{1-4} алкілу;

X^1 є $-NR^{3'}$, в якій $R^{3'}$ є атом водню або C_{1-6} алкільна група;

R^2 є (i) атом водню,

(ii) C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з групи, яка містить

(a) гідрокси,

(b) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(c) $-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(d) $-NR^8-(CH_2)_n$ -гетероциклічна група (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки), і

(e) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група,

(iii) C_{6-18} арильна група, необов'язково, заміщена C_{1-4} алкілом, необов'язково, заміщений замісником(ами) вибраним з гідрокси, $-NR^8-(CH_2)_n-OH$, $-NR^8-(CH_2)_n$ -гетероциклічної групи (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки) і $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкілу, або

(iv) C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з групи, яка містить

(a) карбокси,

(b) C_{1-4} алкокси-карбоніл, і

(c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група; або

R^2 і R^3 є, необов'язково, зв'язаними утворюючи C_{2-4} алкілен.

(G) Сполука (I), в якій W є N;

A є 5-8-членна гетероциклокси- C_{6-18} арильна група, що містить 1-3 гетероатоми, які вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки, в якій гетероциклокси замісник є, необов'язково, заміщеним C_{1-4} алкілом, і

C_{6-18} арильний замісник є, необов'язково, додатково заміщеним C_{1-4} алкілом;

X^1 є $-NR^{3'}$, в якій $R^{3'}$ є атом водню або C_{1-6} алкільна група;

R^2 є (i) атом водню,

(ii) C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена гідрокси,

(iii) C_{6-18} арильна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

(a) нітро,

(b) аміно,

(c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(d) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(e) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

(f) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-COOH$,

(g) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CO_2-C_{1-4}$ алкіл, і

(h) $-NR^8-CO-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

де m є цілим числом від 0 до 4, n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, або

(iv) C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

(a) карбокси,

(b) C_{1-4} алкокси-карбоніл, і

(c) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група; і

R^2 і R^3 є, необов'язково, зв'язаними утворюючи C_{2-4} алкілен.

(H) Сполука (I), в якій W є CH ;

A є C_{6-18} арильна група, необов'язково, заміщена замісником(ами) вибраними з

(a) карбокси,

(b) C_{1-4} алкокси-карбоніл,

(c) 5-8-членна гетероцикл-карбонільна група, що містить 1-3 гетероатоми, які вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки (переважно, 5-8-членна циклічна аміно-карбонільна група, що необов'язково має 1 або 2 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки), яка є, необов'язково, заміщеною C_{6-18} арил- C_{1-4} алкілом,

(d) карбамоїльна група, необов'язково, заміщена C_{6-18} арил- C_{1-4} алкілом, і

(e) уреїдогрупа, необов'язково, заміщена C_{6-18} арил- C_{1-4} алкілом;

X^1 є $-NR^{3'}$, в якій $R^{3'}$ є атом водню або C_{1-6} алкільна група; і

R^2 є атом водню.

[сполука (II)]

Сполука (I), в якій A є C_{6-18} арильна група заміщена замісником(ами) вибраними з

(i) фенілоксигрупа заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з

(a) галоген,

(b) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,

(c) гідрокси- C_{1-4} алкіл,

(d) гетероцикл- C_{1-4} алкіл (переважно, 5-8-членний гетероцикл- C_{1-4} алкіл, згаданий 5-8-членний гетероцикл має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, такий як імідазоліл, триазоліл і їм подібні),

(e) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,

(f) C_{1-4} алкіл-карбоніл,

(g) ціано,

(h) карбамоїл, необов'язково, заміщений C_{1-8} алкілом, і

(i) C_{1-4} алкокси-карбоніл,

(ii) феніл- C_{1-3} алкілоксигрупа заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з

(a) галоген,

(b) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,

(c) гідрокси- C_{1-4} алкіл,

(d) гетероцикл- C_{1-4} алкіл (переважно, 5-8-членний гетероцикл- C_{1-4} алкіл, згаданий 5-8-

членний гетероцикл має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисненого атому сірки, такий як імідазоліл, триазоліл і їм подібні),

(е) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,

(f) C_{1-4} алкіл-карбоніл,

(g) ціано,

(h) карбамоїл, необов'язково, заміщений C_{1-8} алкілом, і

(i) C_{1-4} алкокси-карбоніл,

(iii) 5-8-членна гетероциклоксигрупа, що містить 1-3 гетероатоми, які вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки, яка є заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з

(a) галоген,

(b) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,

(c) гідрокси- C_{1-4} алкіл,

(d) гетероцикл- C_{1-4} алкіл (переважно, 5-8-членний гетероцикл- C_{1-4} алкіл, згаданий 5-8-членний гетероцикл має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисненого атому сірки, такий як імідазоліл, триазоліл і їм подібні),

(е) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,

(f) C_{1-4} алкіл-карбоніл,

(g) ціано,

(h) карбамоїл, необов'язково, заміщений C_{1-8} алкілом, і

(i) C_{1-4} алкокси-карбоніл, і

(iv) 5-8-членний гетероцикл- C_{1-3} алкілокси, що містить 1-3 гетероатоми, які вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки, яка є заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з

(a) галоген,

(b) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,

(c) гідрокси- C_{1-4} алкіл,

(d) гетероцикл- C_{1-4} алкіл (переважно, 5-8-членний гетероцикл- C_{1-4} алкіл, згаданий 5-8-членний гетероцикл має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисненого атому сірки, такий як імідазоліл, триазоліл і їм подібні),

(е) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,

(f) C_{1-4} алкіл-карбоніл,

(g) ціано,

(h) карбамоїл, необов'язково, заміщений C_{1-8} алкілом, і

(i) C_{1-4} алкокси-карбоніл;

в якій C_{6-18} арильна група є, необов'язково, додатково заміщеною 1-4 замісниками, що вибирають з галогену і необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу;

R^1 є атом водню;

R^2 є C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група або C_{2-8} алкінільна група, кожна з яких є заміщеною замісником(ами) вибраними з

(a) гідрокси,

(b) карбокси,

(c) ціано,

(d) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,

(e) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(f) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(g) $-O-(CH_2)_n-O-$ (необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(h) $-O-(CH_2)_n-SO_2-$ (необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(i) $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ арил,

(j) $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,

(k) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-C_{1-4}$ алкіл,

(l) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(m) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-$ (необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(n) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(o) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-$ (необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(p) $-CO-NR^8-O-C_{1-4}$ алкіл,

(q) $-NR^6R^7$,

(r) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(s) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(t) $-NR^8-CO-$ (необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(u) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$,

(v) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CN$,

(w) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$,

(x) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(y) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO-$ (необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(z) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-$ (необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(aa) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ циклоалкіл,

(bb) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(cc) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(dd) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(ee) $-NR^8-CO-NH-O-C_{1-4}$ алкіл,

(ff) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(gg) $-NR^8-C(=NH)-NH-C_{1-4}$ алкіл,

(hh) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(ii) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(jj) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(kk) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, і

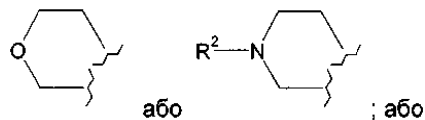
(II) $-NR^8-CO-$ (необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисненого атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраним з гідрокси, C_{1-4} алкілу, необов'язково окисненого C_{1-4} алкілтію, $-CO-C_{1-4}$ алкілу, $-CO-O-C_{1-4}$ алкілу, $-CO-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-CONH_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ алкілу, $-SO_2-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-SO_2NH_2$ і їм подібних),

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група,

$(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним необов'язково галогенованим C_{1-4} алкілом або гідрокси, і коли n є не менше ніж 2, підгрупа $-CH_2CH_2-$ $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміненою $-CH=CH-$;

R^3 є атом водню або C_{1-6} алкільна група; або

R^1 і R^2 є, необов'язково, зв'язаними утворюючи



R^2 і R^3 є, необов'язково, зв'язаними утворюючи C_{2-4} алкілен, необов'язково, заміщений іміногрупою,

особливо переважно, R^2 є C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група або C_{2-8} алкінільна група (особливо, C_{1-8} алкільна група), кожна з яких є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраними з

(a) гідрокси,
(b) карбокси,
(c) ціано,
(d) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,

(e) $-O-(CH_2)_n-OH$ (в якій $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним гідрокси),

(f) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(g) $-O-(CH_2)_n-O$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(h) $-O-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(i) $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ арил,

(j) $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,

(k) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-C_{1-4}$ алкіл,

(l) $-O-(CH_2)_n-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(m) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(n) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(o) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(p) $-CO-NR^8-O-C_{1-4}$ алкіл,

(q) $-NR^6R^7$,

(r) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(s) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(t) $-NR^8-CO$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(u) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ (в якій $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним необов'язково галогенованим C_{1-4} алкілом або гідрокси),

(v) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-CN$,

(w) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^6R^7$ (коли n є не менше ніж 2, підгрупа

$-CH_2CH_2-$ $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеною $-CH=CH-$),

(x) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(y) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(z) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл) (де $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним C_{1-4} алкілом),

(aa) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ циклоалкіл,

(bb) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-NR^8-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(cc) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(dd) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(ee) $-NR^8-CO-NH-O-C_{1-4}$ алкіл,

(ff) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(gg) $-NR^8-C(=NH)-NH-C_{1-4}$ алкіл,

(hh) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(ii) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(jj) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(kk) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, і

(ll) $-NR^8-CO$ -(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замі-

сником(ами) вибраним з гідрокси, C_{1-4} алкілу, необов'язково окисленого C_{1-4} алкілтію, $-CO-C_{1-4}$ алкілу, $-CO-O-C_{1-4}$ алкілу, $-CO-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-CONH_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ алкілу, $-SO_2-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-SO_2NH_2$ і їм подібних),

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група.

[сполука (lj)]

Сполука (l), в якій

A є C_{6-18} арильна група заміщена замісником(ами) вибраними з

(i) фенілоксигрупа заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з

(a) галоген,

(b) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,

(c) гідрокси- C_{1-4} алкіл,

(d) гетероцикл- C_{1-4} алкіл (переважно, 5-8-членний гетероцикл- C_{1-4} алкіл, згаданий 5-8-членний гетероцикл має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, такий як імідазоліл і їм подібні),

(e) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,

(f) ціано,

(g) карбамоїл, необов'язково, заміщений C_{1-8} алкілом, і

(h) C_{1-4} алкокси-карбоніл,

(ii) феніл- C_{1-3} алкілоксигрупа заміщена 1-5 замісниками, що вибирають з

(a) галоген,

(b) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,

(c) гідрокси- C_{1-4} алкіл,

(d) гетероцикл- C_{1-4} алкіл (переважно, 5-8-членний гетероцикл- C_{1-4} алкіл, згаданий 5-8-членний гетероцикл має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, такий як імідазоліл і їм подібні),

(e) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,

(f) ціано,

(g) карбамоїл, необов'язково, заміщений C_{1-8} алкілом, і

(h) C_{1-4} алкокси-карбоніл,

(iii) 5-8-членна гетероциклоксигрупа, що містить 1-3 гетероатоми, які вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки, яка є заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з

(a) галоген,

(b) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,

(c) гідрокси- C_{1-4} алкіл,

(d) гетероцикл- C_{1-4} алкіл (переважно, 5-8-членний гетероцикл- C_{1-4} алкіл, згаданий 5-8-членний гетероцикл має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, такий як імідазоліл і їм подібні),

(e) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,

(f) ціано,

(g) карбамоїл, необов'язково, заміщений C_{1-8} алкілом, і

(h) C_{1-4} алкокси-карбоніл, і

(iv) 5-8-членний гетероцикл- C_{1-3} алкілокси, що містить 1-3 гетероатоми, які вибирають з атому азоту, атому кисню і атому сірки, яка є заміщеною 1-5 замісниками, що вибирають з

- (a) галоген,
- (b) необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл,
- (c) гідрокси- C_{1-4} алкіл,
- (d) гетероцикл- C_{1-4} алкіл (переважно, 5-8-членний гетероцикл- C_{1-4} алкіл, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисненого атому сірки, такий як імідазол і їм подібні),

(e) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,

- (f) ціано,
- (g) карбамоїл, необов'язково, заміщений C_{1-8} алкілом, і

(h) C_{1-4} алкокси-карбоніл;
в якій C_{6-18} арильна група є, необов'язково, додатково заміщеною 1-4 замісниками, що вибирають з галогену і необов'язково галогенованого C_{1-4} алкілу;

R^1 є атом водню;

R^2 є C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група або C_{2-8} алкінільна група, кожна з яких є заміщеною замісником(ами) вибраними з

- (a) гідрокси,
- (b) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,

- (c) $-O-(CH_2)_n-OH$,
- (d) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,
- (e) $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,
- (f) $-O-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

- (g) $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ арил,
- (h) $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,
- (i) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

- (j) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,
- (k) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

- (l) $-NR^6R^7$,
- (m) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,
- (n) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,
- (o) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$,
- (p) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,
- (q) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

- (r) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

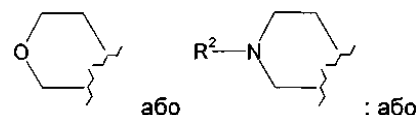
- (s) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ циклоалкіл,
- (t) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,
- (u) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,
- (v) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,
- (w) $-S-(CH_2)_n-OH$,
- (x) $-SO-(CH_2)_n-OH$,
- (y) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, і

(z) $-NR^8-CO$ -(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисненого атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраним з гідрокси, C_{1-4} алкілу, необов'язково окисненого C_{1-4} алкілітію, $-CO-C_{1-4}$ алкі-

лу, $-CO-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-CONH_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ алкілу, $-SO_2-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-SO_2NH_2$ і їм подібних),

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеною C_{1-4} алкілом або гідрокси;

R^3 є атом водню або C_{1-6} алкільна група; або R^1 і R^2 є, необов'язково, зв'язаними утворюючи



R^2 і R^3 є, необов'язково, зв'язаними утворюючи C_{2-4} алкілен.

Особливо переважно, R^2 є C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група або C_{2-8} алкінільна група (особливо, C_{1-8} алкільна група), кожна з яких є заміщеною замісником(ами) вибраними з

- (a) гідрокси,
- (b) необов'язково галогенований C_{1-4} алкілокси,

- (c) $-O-(CH_2)_n-OH$ (в якій $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним гідрокси),

- (d) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

- (e) $-O-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

- (f) $-O-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

- (g) $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ арил,

- (h) $-O-(CH_2)_n-SO_2-(CH_2)_n-OH$,

- (i) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

- (j) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

- (k) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

- (l) $-NR^6R^7$,

- (m) $-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

- (n) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

- (o) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ (де $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним C_{1-4} алкілом),

- (p) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

- (q) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

- (r) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл) (де $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним C_{1-4} алкілом),

- (s) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ циклоалкіл,

- (t) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

- (u) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

- (v) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

- (w) $-S-(CH_2)_n-OH$,

- (x) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

- (y) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, і

(z) $-NR^8-CO$ -(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисненого атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраним з гідрокси, C_{1-4} алкілу, необов'язково окисненого C_{1-4} алкілітію, $-CO-C_{1-4}$ алкілу, $-CO-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-CONH_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ алкілу, $-SO_2-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-SO_2NH_2$ і їм подібних),

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^6 і R^7 є однаковими або різними і кожен є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і їм подібні є переважними.

[сполука (Ik)]

Сполука (I), в якій

R^2 є (i) C_{5-8} алкільна група заміщена гідрокси,

(ii) C_{1-8} алкільна група заміщена замісником(ами) вибраними з

(a) галогенований C_{1-4} алкілокси,

(b) $-O-(CH_2)_n-OH$,

(c) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(d) $-O-(CH_2)_n-O$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(e) $-O-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(f) $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ арил,

(g) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(h) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(i) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(j) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(k) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$,

(l) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(m) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(n) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(o) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ циклоалкіл,

(p) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(q) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(r) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(s) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(t) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(u) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, і

(v) $-NR^8-CO$ -(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраним з гідрокси, C_{1-4} алкілу, необов'язково окисленого C_{1-4} алкілтію, $-CO-C_{1-4}$ алкілу, $-CO-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-CONH_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ алкілу, $-SO_2-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-SO_2NH_2$ і їм подібних),

в якій n є цілим числом від 1 до 4, R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група, і $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеною C_{1-4} алкілом,

(iii) C_{2-8} алкенільна група, необов'язково, заміщена гідрокси, або

(iv) C_{2-8} алкінільна група, необов'язково, заміщена гідрокси.

Особливо переважно, R^2 є (i) C_{5-8} алкільна група заміщена гідрокси,

(ii) C_{1-8} алкільна група заміщена замісником(ами) вибраними з

(a) галогенований C_{1-4} алкілокси,

(b) $-O-(CH_2)_n-OH$ (в якій $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним гідрокси),

(c) $-O-(CH_2)_n-O-CO-NH_2$,

(d) $-O-(CH_2)_n-O$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(e) $-O-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(f) $-O-(CH_2)_n-SO_2-C_{6-18}$ арил,

(g) $-O-(CH_2)_n-NR^8-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(h) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-OH$,

(i) $-CO-NR^8-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(j) $-NR^8-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(k) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-OH$ (де $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним C_{1-4} алкілом),

(l) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-O-C_{1-4}$ алкіл,

(m) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл),

(n) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2$ -(необов'язково галогенований C_{1-4} алкіл) (де $(CH_2)_n$ є, необов'язково, заміщеним C_{1-4} алкілом),

(o) $-NR^8-CO-(CH_2)_n-SO_2-C_{3-8}$ циклоалкіл,

(p) $-NR^8-CO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(q) $-NR^8-CO-NH-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(r) $-NR^8-SO_2-(CH_2)_n-SO_2-C_{1-4}$ алкіл,

(s) $-S-(CH_2)_n-OH$,

(t) $-SO-(CH_2)_n-OH$,

(u) $-SO_2-(CH_2)_n-OH$, і

(v) $-NR^8-CO$ -(необов'язково заміщена гетероциклічна група) (переважно, згадана гетероциклічна група є 5-8-членною гетероциклічною групою, що має 1-3 гетероатоми, що вибирають з атому азоту, атому кисню і необов'язково окисленого атому сірки, яка є, необов'язково, заміщеною замісником(ами) вибраним з гідрокси, C_{1-4} алкілу, необов'язково окисленого C_{1-4} алкілтію, $-CO-C_{1-4}$ алкілу, $-CO-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-CONH_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ алкілу, $-SO_2-NH-C_{1-4}$ алкілу, $-SO_2NH_2$ і їм подібних),

в якій n є цілим числом від 1 до 4, і R^8 є атом водню або C_{1-4} алкільна група,

(iii) C_{2-8} алкенільна група, необов'язково, заміщена гідрокси, або

(iv) C_{2-8} алкінільна група, необов'язково, заміщена гідрокси.

Як солі сполук представлених формулою (I) можна згадати, наприклад, сіль металу, сіль амонію, солі з органічною основою, солі з неорганічною кислотою, солі з органічною кислотою, солі з основними або кислими амінокислотами і їм подібні. Як переважні прикладі солі металу можна згадати, наприклад, солі лужного металу, такі як сіль натрію, сіль калію і їм подібні; солі лужноземельного металу, такі як сіль кальцію, сіль магнію, сіль барію і їм подібні; сіль алюмінію і їм подібні. Як переважні приклади солей з органічною основою можна згадати, наприклад, солі з триметиламіном, триетиламіном, піридином, піколіном, 2,6-лютидином, етаноламіном, діетаноламіном, триетаноламіном, триметиламіном, т-бутиламіном, циклогексиламіном, дициклогексиламіном, N,N'-дибензилетилендіаміном і їм подібними. Як переважні приклади солей з неорганічними кислотами можна згадати, наприклад, солі з хлорводневою кислотою, бромводневою кислотою, азотною кислотою, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою і їм подібні. Як переважні приклади солей з органічною кислотою можна згадати, наприклад, солі з мурашиною кислотою, оцтовою кислотою, трифтороцтовою кислотою, фталевою кислотою, фумаровою кислотою, щавлевою кислотою, винною кислотою, малеїною кислотою, лимонною кислотою, бурштиною кислотою, яблучною кисло-

тою, метансульфоною кислотою, бензолсульфоною кислотою, п-толуолсульфоною кислотою і їм подібними. Як переважні приклади солей з основною амінокислотою можна згадати, наприклад, солі з аргініном, лізином, орнітином і їм подібними, і як переважні приклади солей з кислотою амінокислотою можна згадати, наприклад, солі з аспарагіною кислотою, глютаміною кислотою і їм подібними.

З цього, фармацевтично прийнятні солі є переважними. Наприклад, коли сполука містить кислотну функціональну групу можна згадати неорганічні солі, такі як солі лужного металу (наприклад, сіль натрію, сіль калію і т.і.). солі лужноземельного металу (наприклад, сіль кальцію, сіль магнію, сіль барію і т.і.) і їм подібні, сіль амонію і їм подібні, і коли сполука містить основну функціональну групу можна згадати, наприклад, солі з неорганічною кислотою, такою як хлорводнева кислота, бромводнева кислота, азотна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота і їм подібні, або солі з органічною кислотою, такою як оцтова кислота, фталева кислота, фумарова кислота, щавлева кислота, винна кислота, малеїнова кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота, метансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота і їм подібні.

Як сполука (I), переважно є сполука, в якій А є арильна група заміщена групою формули $-Y^2-B$ і необов'язково додатково заміщена, в якій Y^2 є простий зв'язок, $-O-$, $-OCH_2-$, $-NH-$ або $-S-$, і В є арильна група, гетероциклічна група, C_{3-8} циклоалкільна група, карбамоїльна група, уреїдогрупа, C_{6-18} арил-карбонільна група або C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною.

Як переважне втілення сполуки (I) можна згадати сполуку, в якій W є C(R^1);

А є арильна група заміщена групою формули $-Y^2-B$ і необов'язково додатково заміщена, в якій Y^2 є простий зв'язок, $-O-$, $-OCH_2-$, $-NH-$ або $-S-$, і В є арильна група, гетероциклічна група, C_{3-8} циклоалкільна група, карбамоїльна група, уреїдогрупа, C_{6-18} арил-карбонільна група або C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною;

R^1 є групою формули $-X^2-R^4$, в якій X^2 є простий зв'язок, $-NH-$ або $-O-$, і R^4 є атом водню або C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група, C_{2-8} алкінільна група, карбамоїльна група, C_{1-8} алкіл-карбонільна група, C_{3-8} циклоалкільна група, C_{6-18} арильна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, C_{6-18} арил-карбонільна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, гетероциклічна група, гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, гетероцикл-карбонільна група або гетероцикл- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною;

R^2 є атом водню або C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група, C_{2-8} алкінільна група, карбамоїльна група, C_{1-8} алкіл-карбонільна група, C_{1-8} алкілсульфонільна група, C_{3-8} циклоалкільна група, C_{6-18} арильна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, C_{6-18} арил-карбонільна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, C_{6-18} арил-сульфонільна група, гетероциклічна група, гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, гетероцикл-карбонільна група або гетеро-

цикл- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною; і

X^1 є $-NR^3-$, в якій R^3 є атом водню або необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група.

Як інше переважне втілення сполуки (I) можна згадати сполуку, в якій W є N;

X^1 є $-NR^3-$, в якій R^3 є атом водню або необов'язково заміщена аліфатична вуглеводнева група;

А є арильна група заміщена групою формули $-Y^2-B$ і необов'язково додатково заміщена, в якій Y^2 є простий зв'язок, $-O-$, $-OCH_2-$, $-NH-$ або $-S-$, і В є арильна група, гетероциклічна група, C_{3-8} циклоалкільна група, карбамоїльна група, уреїдогрупа, C_{6-18} арил-карбонільна група або C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною; і

R^2 є атом водню або C_{1-8} алкільна група, C_{2-8} алкенільна група, C_{2-8} алкінільна група, карбамоїльна група, C_{1-8} алкіл-карбонільна група, C_{1-8} алкілсульфонільна група, C_{3-8} циклоалкільна група, C_{6-18} арильна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкільна група, C_{6-18} арил-карбонільна група, C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, C_{6-18} арил-сульфонільна група, гетероциклічна група, гетероцикл- C_{1-4} алкільна група, гетероцикл-карбонільна група або гетероцикл- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною.

Як ще одне інше переважне втілення сполуки (I) можна згадати сполуку, в якій W є N;

X^1 є $-NR^3-$;

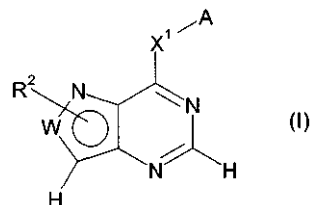
А є арильна група заміщена групою формули $-Y^2-B$ і необов'язково додатково заміщена, в якій Y^2 є простий зв'язок, $-O-$, $-OCH_2-$, $-NH-$ або $-S-$, і В є арильна група, гетероциклічна група, C_{3-8} циклоалкільна група, карбамоїльна група, уреїдогрупа, C_{6-18} арил-карбонільна група або C_{6-18} арил- C_{1-4} алкіл-карбонільна група, кожна з яких є, необов'язково, заміщеною; і

R^2 і R^3 є зв'язаними з утворенням, необов'язково, заміщеної циклічної структури.

[Способи одержання]

Способи одержання сполуки (I) представлено го винаходу описуються далі.

Сполуку (I) представленого винаходу можна одержати, наприклад, за методикою показаною на наступних схемах або за допомогою аналогічного йому способу і їм подібних.



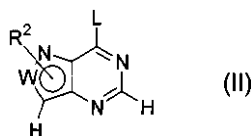
Сполуки (II)-(VIII) на схемах включають солі і можуть бути використані солі, наприклад, подібні солям сполуки (I) і їм подібні.

Сполуку одержану на кожній стадії можна використати як реакційну суміш або як неочищений продукт на наступній стадії. Крім того, сполуку можна виділити з реакційної суміші згідно із звичайними методиками і можна легко очистити використовуючи засоби розділення, такі як

перекристалізація, перегонка, хроматографія і їм подібні.

Реакційні схеми показані далі, де кожен символ сполук є таким як визначено вище.

Сполуку (I) представленого винаходу можна одержати, наприклад, взаємодією сполуки представленної формулою:



в якій L є групою, що відходить і інші символи є такими як визначено вище, або її солі з сполукою представленною формулою:



в якій G є атом водню або атом металу, і інші символи є такими як визначено вище, або її сіль.

Коли X^1 є $-NR^3-Y^1$, $-O-$ або $-S-$, G є переважно атомом водню, але може бути лужним металом, таким як літій, натрій, калій, цезій і їм подібні, або лужноземельний метал, такий як магній, кальцій і їм подібні. Коли X^1 є $-CHR^3-$, G є переважно метал, такий як літій, галогенований магній, мідь, цинк і їм подібні.

Сполука (III) або її сіль переважно використовується в кількості 1-5 еквівалентів, переважно 1-2 еквівалентів, відносно сполуки (II) і реакцію переважно проводять в розчиннику. Крім того, може використовуватись основа або сіль амонію в кількості приблизно 1-10 еквівалентів, переважно 1-2 еквівалентів.

В згаданій вище формулі, як група, що відходить, представлена L, може бути використана: атом галогену, такий як хлор, бром, йод і їм подібні, група формули: $-S(O)_kR^a$ в якій k є 0, 1 або 2, і R^a є нижча (C_{1-4})алкільна група, така як метил, етил, пропіл і їм подібні, бензильна група, C_{6-10} арильна група, така як феніл, толіл і їм подібні, або група формули: $-OR^a$, в якій R^a є таким як визначено вище, і їм подібні.

Як розчинник в згаданій вище реакції може бути використаний, наприклад, галогенований вуглеводень, такий як дихлорметан, хлороформ, тетрагидрофуран, 1,2-дихлопентан і їм подібні, ароматичний вуглеводень, такий як бензол, толуол, ксилен і їм подібні, спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, т-бутанол, фенол і їм подібні, етери, такі як діетиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан і їм подібні, ацетон, ацетонітрил, етилацетат, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідон, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамід, вода або змішаний розчинник і їм подібні.

Як основа в згаданій вище реакції, може бути використана неорганічна основа, органічна основа і їм подібні. Особливо, наприклад, гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат натрію, карбонат калію, гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію, триетиламін, N-етилдіізопропіламін, піридин, N,N-диметиламінопіридин, метоксид натрію, етоксид

натрію, т-бутоксид калію, гідрид натрію, амід натрію, діазабіциклоундецен (DBU) і їм подібні.

Як сіль амонію в згаданій вище реакції може бути використаний гідрохлорид піридину, гідробромід піридину, п-толуолсульфонат піридину, гідрохлорид хіноліну, гідрохлорид ізохіноліну, гідрохлорид піримідин, гідрохлорид піразину, гідрохлорид триазину, гідрохлорид триметиламін, гідрохлорид триетиламін, гідрохлорид N-етилдіізопропіламіну і їм подібні.

Згадану вище реакцію можна проводити при охолодженні, при кімнатній температурі або при нагріванні (приблизно 40-200°C, переважно приблизно 40-160°C), час реакції зазвичай становить приблизно 1-30 г, переважно приблизно 1-20 г, більш переважно приблизно 1-10 г.

Сполуку (I), в якій X^1 є $-SO-$ або $-SO_2-$, можна одержати шляхом окислення сполуки (I), в якій X^1 є $-S-$. Як окислюючий агент може бути використаний, наприклад, м-хлорпербензойна кислота, пероксид водню, пероцтова кислота, гідропероксид т-бутилу, пероксисульфат калію, перманганат калію, перборат натрію, періодат натрію, гідрохлорит натрію, галоген і їм подібні. Коли одержується сполука (I), в якій X^1 є $-SO-$, окислюючий агент використовується в кількості приблизно 1-1,5 еквівалентів відносно вихідної сполуки, і коли одержують сполуку (I), в якій X^1 є $-SO_2-$, його використовують в кількості приблизно 2-3 еквівалентів відносно вихідної сполуки. Розчинник реакції не є особливо обмежуючим фактором доки він не взаємодіє з окислюючим агентом і може бути використаний, наприклад, галогенований вуглеводень такий як дихлорметан, хлороформ, тетрагидрофуран, 1,2-дихлопентан і їм подібні, ароматичний вуглеводень, такий як бензол, толуол, ксилен і їм подібні, спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, т-бутанол і їм подібні, етери, такі як діетиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан і їм подібні, карбонові кислоти, такі як оцтова кислота, трифтороцтова кислота і їм подібні, ацетонітрил, етилацетат, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідон, диметилсульфоксид, вода або змішаний розчинник і їм подібні. Реакцію проводять при кімнатній температурі або при нагріванні і час реакції зазвичай складає приблизно 1-20 г, переважно приблизно 1-10 г.

Сполука з меж представленої винаходу також може бути одержана використовуючи засоби відомі самі по собі для одержання сполуки представленого винаходу (I) шляхом введення замісників і перетворення функціональних груп. Для перетворення замісників, можуть бути використані звичайні відомі методики. Наприклад, можна згадати перетворення у карбоксигрупу шляхом гідролізу естеру, перетворення карбоаміної групи шляхом амідування карбоксигрупи, перетворення у гідроксиметильну групу шляхом відновлення карбоксигрупи, перетворення у спирт шляхом відновлення або алкілювання карбонільної групи, відновне амінування карбонільної групи, оксиминовання карбонільної групи, ацилювання аміногрупи, алкілювання аміногрупи, заміщення і амінування активного галогену аміном, алкілювання гідроксигрупи, заміщення і амінування гідроксигрупи і їм подібні. Коли присутній реактивний замісник, що

викликає нецільову реакцію, під час введення замісників і перетворення функціональних груп, вводять захисну групу перед необхідними діями з реактивним замісником використовуючи засоби відомі по суті, і захисну групу видаляють використовуючи засоби відомі по суті після цільової реакції, також можна одержати сполуку в межах представленого винаходу.

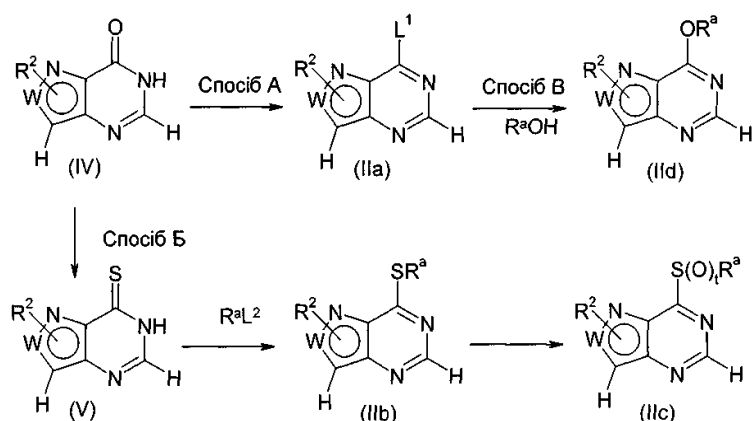
Сполука (I), яка є продуктом реакції, можна одержати як окрему сполуку або як суміш.

Сполуку (I) представленого винаходу одержану таким чином можна піддати обробці за допомогою засобів відомих по суті, таких як екстракція розчинником, концентрування, нейтралізація, фі-

льтрування, кристалізація, перекристалізація, колонкова хроматографія, високоефективна рідинна хроматографія і їм подібні, в результаті чого можна виділити і очистити цільову сполуку з реакційної суміші.

Як вихідну сполуку (III) цього способу одержання, використовують сполуку доступну з комерційних джерел або яку можна одержати шляхом відомим по суті.

Вихідну сполуку (II) цього способу одержання можна одержати за допомогою, наприклад, методу показаного на наступній схемі. Тут, сполуки (IIa), (IIb), (IIc), (IId) і (IIe) охоплюються сполукою (II).



в якій L¹ і L² є атоми галогену, R^a є таким як визначено вище і t є 1 або 2.

Як Спосіб А, сполуку (IIa) можна одержати шляхом реакції сполуки (IV) з галогенувальним агентом. Як Спосіб Б, сполука (IV) взаємодіє з тіонувальним агентом з одержанням сполуки (V), яка потім взаємодіє з сполукою представленою R^aL² в присутності основи з одержанням сполуки (IIb), яку потім піддають реакції окислення з одержанням сполуки (IIc). Як Спосіб В, сполука (IIa) взаємодіє з сполукою представленою R^aOH в присутності основи з одержанням сполуки (IIc).

Як галогенувальний агент в Спосіб А можуть бути використані, наприклад, приблизно 1-100 еквівалентів оксихлориду фосфору, пентахлориду фосфору, трихлориду фосфору, тіонілхлориду, сульфурилхлориду, триброміду фосфору і їм подібні. В цьому випадку, реакцію проводять в присутності основи, такої як діетиланілін, диметиланілін, піридин і їм подібні. Поряд з тим, що реакція може проводитись без розчинника, як реакційний розчинник може використовуватись, наприклад, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлопентан і їм подібні, ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилен і їм подібні, етери, такі як діетиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан і їм подібні, ацетонітрил, етилацетат і їм подібні. Реакцію проводять при охолодженні, при кімнатній температурі або при нагріванні, і час реакції зазвичай становить приблизно 1-20 г, переважно приблизно 1-10 г.

Як тіонувальний агент, що використовується на стадії одержання з сполуки (IV) сполуки (V) в Спосіб Б може бути використаний, наприклад, приблизно 1-5 еквівалентів реагенту Лавессона, пентасульфід фосфору і їм подібні. Як розчинник реакції можуть бути використані, наприклад, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлопентан і їм подібні, ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилен і їм подібні, етери, такі як діетиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан і їм подібні, і їм подібні. Реакцію проводять при кімнатній температурі або при нагріванні, і час реакції зазвичай становить приблизно 1-20 г, переважно приблизно 1-10 г.

Як R^aL² на стадії одержання з сполуки (V) сполуки (IIb) в Спосіб Б можуть бути використані, наприклад, приблизно 1-5 еквівалентів метильо-

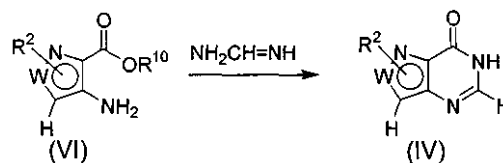
диду, бензилхлориду, бензилброміду і їм подібні, і як основа може бути використане, наприклад, гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат натрію, карбонат калію, гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію, триетиламін, N-етилдіізопропіламін, піридин, N,N-диметиламінопіридин, метоксид натрію, етоксид натрію, т-бутоксид калію, гідрид натрію, амід натрію, діазабіциклоундецен (DBU) і їм подібні. Як розчинник реакції можуть бути використані, наприклад, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлопентан і їм подібні, ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилен і їм подібні, спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, т-бутанол і їм подібні, етери, такі як діетиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан і їм подібні, ацетон, ацетонітрил, етилацетат, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідон, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамід, вода або змішаний розчинник і їм подібні. Реакцію проводять при охолодженні, при кімнатній температурі або при нагріванні, і час реакції зазвичай становить приблизно 1-20 г, переважно приблизно 1-10 г.

Як окислюючий агент на стадії одержання з сполуки (IIb) сполуки (IIc) в Спосіб Б можуть бути використані, наприклад, м-хлорпербензойна кислота, пероксид водню, пероцтова кислотою, гідропероксид т-бутилу, пероксисульфат калію, перманганат калію, перборат натрію, перйодат натрію, гіпохлорид натрію, галоген і їм подібні. Коли одержують сполуку (IIc), в якій t=1, окислюючий агент використовують в кількості приблизно 1-1,5 еквівалентів відносно сполуки (IIb), і коли одержують сполуку (IIc), в якій t=2, його використовують в кількості приблизно 2-3 еквівалентів відносно сполуки (IIb). Реакційний розчинник не є особливо обмежуючим фактором доки він не взаємодіє з окислюючим агентом і можуть бути використані, наприклад, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлопентан і їм подібні, ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилен і їм подібні, спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, т-бутанол і їм подібні, етери, такі як діетиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан і їм подібні, карбонові кислоти, такі як оцтова кислота, трифтороцтова кислота і їм подібні, ацетонітрил, етилацетат, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-

метил-2-піролідон, диметилсульфоксид, вода або змішаний розчинник і їм подібні. Реакцію проводять при охолодженні, при кімнатній температурі або при нагріванні, і час реакції зазвичай становить приблизно 1-20 г, переважно приблизно 1-10 г.

Як R^aOH на стадії одержання з сполуки (IIa) сполуки (IId) в Спосібі В можуть бути використані, наприклад, приблизно 1-10 еквівалентів метанолу, етанолу, фенолу і їм подібних, і як основа можуть бути використані, наприклад, гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат натрію, карбонат калію, гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію, триетиламін, N-етилдіізопропіламін, піридин, N,N-диметиламінопіридин, метоксид натрію, етоксид натрію, т-бутоксид калію, гідрид натрію, амід натрію, діазабіциклоундецен (DBU) і їм подібні. Як реакційний розчинник можуть бути використані, наприклад, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлопентан і їм подібні, ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилен і їм подібні, етери, такі як діетиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан і їм подібні, ацетон, ацетонітрил, етилацетат, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідон, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамід, вода або змішаний розчинник і їм подібні. Реакцію проводять при охолодженні, при кімнатній температурі або при нагріванні і час реакції зазвичай становить приблизно 1-20 г, переважно приблизно 1-10 г.

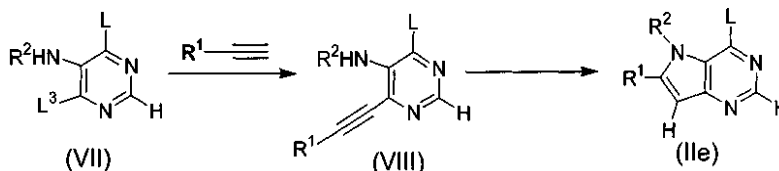
Крім того, сполука (IV) можна одержати за допомогою, наприклад, способу показаного на наступній формулі:



в якій R^{10} є C_{1-4} алкільна група, і інші символи є такими як визначено вище.

Тобто, сполука (VI) реагує з приблизно 1-4 еквівалентами формамідину або його солі, з утворенням сполуки (IV). Як реакційний розчинник можуть бути використані, наприклад, спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, т-бутанол і їм подібні, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлопентан і їм подібні, ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилен і їм подібні, етери, такі як діетиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан і їм подібні, ацетон, ацетонітрил, етилацетат, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідон, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамід, вода або змішаний розчинник і їм подібні. Реакцію проводять при охолодженні, при кімнатній температурі або при нагріванні, і час реакції зазвичай становить приблизно 1-20 г, переважно приблизно 1-10 г.

Коли $W \in C(R^1)$, сполуку (II) також можна одержати за, наприклад, способом показаним на наступній формулі:



в якій L^3 є атом галогену і інші символи є такими як визначено вище.

Для стадії одержання сполуки (VIII) з сполуки (VII) цього способу, може бути використана реакція добре відома як реакція Соногашира або аналогічна їй реакція і загалом сполуку (VIII) можна одержати шляхом реакції сполуки (VII) з приблизно 1-3 еквівалентами сполуки представленої формулою



в присутності основи, приблизно 0,01-1 еквівалента паладієвого каталізатору і йодиду міді. Як основа можуть бути використані, наприклад, триетиламін, N-етилдіізопропіламін, діізопропіламін, піридин, N,N-диметиламінопіридин, діазабіциклоундецен (DBU), карбонат натрію, карбонат калію, гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію і їм подібні. Як паладієвий каталізатор може бути використаний, наприклад, дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II), паладій на вугіллі, діацетат паладію (II), біс(бензонітрил)дихлорпаладій (II) і їм подібні. Цю

реакцію можна проводити в співприсутності третинної фосфінової сполуки, такої як трифенілфосфін, трибутилфосфін і їм подібні, як ліганду. Як реакційний розчинник можуть бути використані, наприклад, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлопентан і їм подібні, ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилен і їм подібні, спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, т-бутанол і їм подібні, етери, такі як діетиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан, 1,2-диметоксиетан і їм подібні, ацетон, ацетонітрил, етилацетат, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідон, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамід, вода або змішаний розчинник і їм подібні. Цю реакцію проводять при кімнатній температурі або при нагріванні і час реакції зазвичай становить приблизно 1-50 г, переважно приблизно 1-20 г.

Для стадії одержання сполуки (IIe) з сполуки (VIII), зазвичай, реакцію циклізації проводять в присутності приблизно 1-3 еквівалентів основи або приблизно 0,01-1 еквіваленту йодиду міді з одержанням сполуки (IIe). Як основа можуть бути вико-

ристані, наприклад, т-бутоксид калію, т-бутоксид натрію, т-бутоксид цезію, етоксид натрію, гідрид калію, гідрид натрію, гідроксид цезію, гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат натрію, карбонат калію, гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію, триетиламін, N-етилдіізопропіламін, діізопропіламін, піридин, N,N-диметиламінопіридин, діазабіциклоундецен (DBU) і їм подібні. Як реакційний розчинник можуть бути використані, наприклад, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,2-дихлорпентан і їм подібні, ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилен і їм подібні, спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, т-бутанол і їм подібні, етери, такі як діетиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан, 1,2-диметоксигетан і їм подібні, ацетон, ацетонітрил, етилацетат, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідон, диметилсульфоксид, гексаметилфосфорамід, вода або змішаний розчинник і їм подібні. Реакції проводять при низькій температурі, при кімнатній температурі або при нагріванні і час реакції зазвичай становить приблизно 1-50 г, переважно приблизно 1-20 г.

В залежності від виду замісника вихідної сполуки (II), вихідна сполука (II), що має різні замісники, можна одержати шляхом взаємного перетворення замісників вихідної сполуки, яку можна одержати використовуючи згадані вище способи одержання. Для перетворення замісника можуть бути використані загально відомі методики. Наприклад, можна згадати перетворення у карбамоїльну групу шляхом гідролізу і амідуювання естеру, перетворення у гідроксиметильну групу шляхом відновлення карбоксигрупи, перетворення у спирт шляхом відновлення або алкілювання карбонільної групи, відновного амінування карбонільної групи, оксимінування карбонільної групи, ацилювання аміногрупи, алкілювання аміногрупи, заміщення і амінування активного галогену аміном, алкілювання гідроксигрупи, заміщення і амінування гідроксигрупи і їм подібні. Якщо під час введення замісників і перетворення функціональних груп присутній реактивний замісник, що може вступати в нецільову реакцію, то перед цим реактивний замісник захищають використовуючи засоби відомі по суті і після цільової реакції захисну групу видаляють використовуючи засоби відомі по суті, одержуючи вихідну сполуку (II).

Одержану таким чином сполуку (I) можна виділити і очистити використовуючи засоби розділення відомі по суті, такі як концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, фазовий перехід, хроматографія і їм подібні.

Якщо сполуку (I) одержують як вільну форму, вона може бути перетворена у бажану сіль за способом відомим по суті або за допомогою його модифікації; і навпаки, якщо сполуку (I) одержують як сіль, її можна перетворити у вільну форму або іншої бажаної солі за методом відомим по суті або за допомогою його модифікації.

Коли сполука (I) має ізомери, такі як оптичний ізомер, стереоізомер, просторовий ізомер, поворотний ізомер і їм подібні, і будь-які ізомери і суміші охоплюються сполукою (I). Наприклад, коли сполу-

ка (I) має оптичний ізомер, оптичний ізомер виділений з рацемату також охоплюється сполукою (I). Ці ізомери можна одержати як незалежні продукти шляхом синтезу або розділенням (концентрування, екстракція розчинником, колонкова хроматографія, перекристалізація і їм подібні) відомим по суті.

Сполука (I) може бути кристалічною, і окремих кристал, і суміш кристалів охоплюються сполукою (I). Кристали можна одержати за допомогою способів кристалізації відомих по суті.

Сполука (I) може бути сольватом (наприклад, гідрат і т.і.) або несольватом, і обидві з цих форм охоплюються сполукою (I).

Сполука мічена ізотопом (наприклад, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I і їм подібні) також охоплюється сполукою (I).

Пролікарська форма сполуки (I) або її сіль (тут далі згадується як сполука (I)) означає сполуку, яка перетворюється у сполуку (I) при реакції з ферментом, шлунковою кислотою і т.і. за фізіологічних умов в живому тілі, тобто є сполукою, яка перетворюється у сполуку (I) після окиснення, відновлення, гідролізу і т.і. під дією ферменту; сполукою, яка перетворюється у сполуку (I) після гідролізу і т.і. під дією шлункової кислоти, і т.і. Пролікарською формою для сполуки (I) може бути сполука одержувана після ацилювання, алкілювання або фосфорилування аміногрупи в сполуці (I) (наприклад, сполука одержувана після ейкозанілювання, аланілювання, пентиламінокарбонілювання, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл)метоксикарбонілювання, тетрагідрофуранілювання, піролідилметилування, півалоїлоксиметилування і трет-бутилювання і т.і. аміногрупи в сполуці (I)); сполука одержувана після ацилювання, алкілювання, фосфорилування або борування гідроксигрупи в сполуці (I) (наприклад, сполука одержувана після ацетилювання, пальмітоїлювання, пропаноїлювання, півалоїлювання, сукцинілювання, фумарилування, аланілювання, диметиламінометилкарбонілювання і т.і. гідроксигрупи в сполуці (I)); сполука одержувана після естерифікації або амідуювання карбоксильної групи в сполуці (I) (наприклад, сполука одержувана після естерифікування етилом, естерифікування фенолом, естерифікування карбоксиметилом, естерифікування диметиламінометилом, естерифікування півалоїлоксиметилом, естерифікування етоксикарбонілоксиметилом, естерифікування фталідилом, естерифікування (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл)метилом, естерифікування циклогексиксикарбонілетилом і метиламідуювання і т.і. карбоксильної групи в сполуці (I)) і їм подібні. Будь-яку з цих сполук можна одержати з сполуки (I) за методом відомим по суті.

Пролікарською форми сполуки (I) також може бути сполука, яка перетворюється у сполуку (I) під дією фізіологічних умов, таких як ті, що описані в IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol. 7, Design of Molecules, p.163-198, Published by HIROKAWA SHOTEN (1990).

Сполука (I) представленого винаходу, або її сіль або її пролікарська форма (тут далі згадується як сполука представленого винаходу) мають здатність інгібувати тирозинкіназу і можуть бути вико-

ристані для профілактики або лікування тирозинкіназа-залежних захворювань у ссавця Тирозинкіназа-залежні захворювання включають захворювання, що характеризуються збільшенням проліферації клітин завдяки аномальній активності тирозинкінази. Крім того, сполука представленого винаходу особливо інгібує HER2 кіназу і/або EGFR кіназу і є тому також корисною як терапевтичний агент для супресії росту HER2 і/або EGFR кіназа-експресуючого раку, або профілактичним агентом для попередження перетворення гормон-залежного раку у гормон-незалежний рак. Крім того, сполука є корисною як фармацевтичний агент, оскільки, вона проявляє низьку токсичність (наприклад, гостру токсичність, хронічну токсичність, генетичну токсичність, репродуктивну токсичність, кардіотоксичність, взаємодію з лікарськими засобами канцерогенність і їм подібні), високу розчинність у воді і є надзвичайно стабільною, має виняткові фармакокінетичні властивості (абсорбція, розподілення метаболізм, виведення і їм подібні) і ефективність.

Відповідно, сполука представленого винаходу може бути використана як безпечний агент для профілактики або лікування захворювань обумовлених аномальною проліферацією клітин, таких як різні види раку (особливо рак молочної залози, рак простати, рак підшлункової залози, рак шлунку, рак легені, рак товстої кишки, ректальний рак, рак стравоходу, дуоденальний рак, рак язика, рак глотки, рак мозку, неврилемома, недрібноклітинний рак легені, дрібноклітинний рак легені, рак печінки, рак нирки, рак жовчних протоків, рак тіла матки, рак порожнини матки, рак яєчника, рак сечового міхура, рак шкіри, гемангіома, злоякісна лімфома, злоякісна меланома, рак щитовидної залози, рак кісток, васкулярна фіброма, ретинобластома, рак пенісу, солідний рак у дітей, саркома Капоші, саркома Капоші внаслідок СНІДу, рак верхньої щелепи, фіброзна гістіоцитома, лейоміосаркома, рабдоміосаркома, лейкомія, і т.і.), атеросклероз, ангіогенез (наприклад, ангіогенез, пов'язаний з ростом солідного раку і саркоми, ангіогенез, пов'язаний з метастазом раку, і ангіогенез, пов'язаний з діабетичною ретинопатією, і т.і.), і вірусні захворювання (ВІЛ інфекція і т.і.).

Тирозинкіназа-залежні захворювання також включають кардіоваскулярні захворювання пов'язані з аномальною активністю тирозинкінази. Сполука представленого винаходу також може використовуватись як агент для профілактики або лікування кардіоваскулярних захворювань, таких як ре стеноз.

Сполука представленого винаходу є корисною як протираковий агент для профілактики або лікування раку, особливо, наприклад, раку молочної залози, раку простати, раку підшлункової залози, раку шлунку, раку легені, раку товстої кишки, колоректального раку, раку нирки і їм подібних.

Сполука представленого винаходу проявляє низьку токсичність і може бути використана як фармацевтичний агент як така, або як фармацевтична композиція у суміші із звичайним відомим фармацевтично прийнятним носієм і т.і. для ссавця (наприклад, люди, коні, велика рогата худоба, со-

баки, коти, щури, миші, кролі, свині, мавпи і їм подібні).

На додаток до сполуки представленого винаходу, згадана фармацевтична композиція може містити інші активні інгредієнти, наприклад, наступні гормональні терапевтичні агенти, протираковий агент (наприклад, хемотерапевтичні агенти, імунотерапевтичні агенти або фармацевтичні агенти, що інгібують дію факторів росту клітин або рецепторів фактору росту клітин) і їм подібні.

Як фармацевтичний агент для ссавців, таких як люди, сполука представленого винаходу може вводиться перорально у формі, наприклад, таблеток, капсул (включаючи м'які капсули і мікрокапсули), порошок, гранул і їм подібних, або парентерально у формі ін'єкцій, супозиторіїв, драже і їм подібних. Прикладами "парентеральних шляхів введення" є внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, підшкірний, внутрішньотампінний, інтраназальний, інтрадермальний, прикапуванням, інтрацеребрально, інтраректально, інтравагінально, інтраперітонеально, у пухлину, розташування поряд з пухлиною і введення безпосередньо у уражений орган.

Доза сполуки представленого винаходу змінюється в залежності від шляху введення, симптомів і т.і. Наприклад, коли вона вводиться перорально як протираковий агент пацієнтові (вага тіла 40-80 кг) з раком молочної залози або раком простати, ця доза складає, наприклад, 0,5-100 мг/кг ваги тіла на день, переважно 1-50 мг/кг ваги тіла на день, і більш переважно 1 або 25 мг/кг ваги тіла на день. Ця кількість може вводиться один раз або у вигляді 2-3 розподілених доз протягом дня.

Сполука представленого винаходу може безпечно вводиться перорально або парентерально (наприклад, місцево, ректально, внутрішньовенно і т.і.) як окремий агент, або як фармацевтична композиція, що містить фармакологічно прийнятний носій згідно із звичайними методиками (наприклад, метод описаний в Japanese Pharmacopoeia і т.і.), такі як таблетка (включаючи таблетку з покриттям з цукру, таблетку з плівковим покриттям), порошок, гранула, капсула, рідина, емульсія, суспензія, ін'єкція, супозиторій, рецептура з тривалим вивільненням, пластр і їм подібні.

І комбінація (1) введення ефективного кількості сполуки представленого винаходу і (2) 1-3 складових, що вибирають з групи, що включає (i) введення ефективного кількості інших протиракових агентів, (ii) введення ефективного кількості гормональних терапевтичних агентів і (iii) немедикаментозне лікування може попереджати і/або лікувати рак більш ефективно. Як немедикаментозне лікування можна згадати, наприклад, хірургічне втручання, радіотерапію, генну терапію, термотерапію, кріотерапію, лазерне припалювання і їм подібні і комбінацію двох або декількох видів.

Наприклад, сполука представленого винаходу може вводиться тому ж самому суб'єктові одночасно з гормональними терапевтичними агентами, протираковими агентами (наприклад, хемотерапевтичними агентами, імунотерапевтичними агентами або фармацевтичними агентами, що інгібують дію факторів росту клітин або рецепторів факторів росту клітин)

(тут далі, це стосується супутнього лікарського засобу).

Хоча сполука представленої винаходу проявляє відмінну протиракову дію навіть коли використовується як простий агент, його дію можна підвищити використовуючи його комбінацію з одним або декількома супровідними лікарськими засобами(ом) згаданими вище (багатокомпонентне співпризначення).

Як приклади згаданих "гормональних терапевтичних агентів" можна згадати фосфестрол, діетилстилбестрол, хлортрианізен, медроксипрогестерон ацетат, мегестрол ацетат, хлормадіон ацетат, ципротерон ацетат, даназол, діеногест, асоприсніл, аліллестренол, гестринон, номегестрол, Таденан, мепартицин, ралоксифен, ормелоксифен, левормелоксифен, анти-естрогени (наприклад, тамоксифен цитрат, тореміфен цитрат і їм подібні), ER даун регулятор (наприклад, фулвестрант і їм подібні), менопаузальний гонадотропін людини, фолікуло-стимулюючий гормон, пігулкові рецептури, мепітостан, тестостерон, аміноглутетимід, агоністи LH-RH (наприклад, гозерелін ацетат, бузерелін, леупрорелін і їм подібні), дролоксифен, епітіостанол, етинілестрадіол сульфат, інгібітори ароматази (наприклад, фазлозол гідрохлорид, анастрозол, ретрозол, ексеместан, ворозол, форместан і їм подібні), антиандрогени (наприклад, флутамід, бікартамід, нілутамід і їм подібні), інгібітори 5 α -редуктази (наприклад, фінасттерид, дутастерид, епрістерид і їм подібні), ад-ренотестостероїдні лікарські засоби (наприклад, дексаметазон, преднізолон, бетаметазон, триамцинолон і їм подібні), інгібітори синтезу ірогену (наприклад, абіратерон і їм подібні), ретиноїд і лікарські засоби, що уповільнюють метаболізм ретиноїду (наприклад, ліарозол і їм подібні), і т.і. і агоністи LH-RH (наприклад, гозерелін ацетат, бузерелін, леупрорелін) є переважними.

Як приклади згаданих "хемотерапевтичних агентів" можна згадати алкілювальні агенти, анти-метаболіти, протиракові антибіотики, рослинні протиракові агенти і їм подібні.

Як приклади "алкілювальних агентів" можна згадати азотистий іприт, гідрохлорид N-оксиду азотистого іприту, хлорамбутил, циклофосфамід, іфосфамід, тіотеп, карбохон, імпротульфат тозилат, бузульфат, німустин гідрохлорид, мітобронітол, мелфалан, дакарбазин, ранімустин, натрій естрамустинфосфат, триетиленмеламін, кармустин, ломустин, стрептозоцин, піпоброман, етоглоцид, карбоплаїн, цисплатин, мібоплатин, надаплатин, оксалиплатин, алтретамін, амбамустин, діброспідію гідрохлорид, фотемустин, преднімустин, пумітепа, рібомустин, темозоломід, треоульфат, трофосфамід, зиностатин, стимуламер, адозелесин, цистемустин, бізезелін і їм подібні.

Як приклади "антиметаболітів", можна згадати меркаптопурин, 6-меркаптопуринрибозид, тіоїнозин, метотрексат, еноцитабін, цитарабін, цитарабін осфосфат, анцитабін гідрохлорид, 5-FU лікарські засоби (наприклад, фторурацил, тегафур, UFT, оксифлуридин, кармофур, галоцитабін, емітефур і їм подібні), аміноптерин, леуковорин кальцій, таблоїд, бутонин, фолінат кальцій, левофолінат кальцій, кладрибін, емітефур, флударабін,

гемцитабін, гідроксикарбамід, пентостатин, піритрексим, йодоциридин, мітогуазон, тіазоприн, амбамустин і їм подібні.

Як приклади "протиракових антибіотиків" можна згадати актиноміцин-D, актиноміцин-C, мітоміцин-C, хромоміцин-A3, блеоміцин гідрохлорид, блеоміцин сульфат, пепломіцин сульфат, даунорубіцин гідрохлорид, доксорубіцин гідрохлорид, акларубіцин гідрохлорид, пірарубіцин гідрохлорид, епірубіцин гідрохлорид, неокарзиностатин, мітраміцин, саркоміцин, карцинофілін, мітотан, зорубіцин гідрохлорид, мітоксантрон гідрохлорид, ідарубіцин гідрохлорид, і їм подібні.

Як приклади "посліпні протиракові агенти" можна згадати етопозид, етопозид фосфат, вінбластин сульфат, вінкрестин сульфат, віндезин сульфат, теніпозид, паклітаксель, доцетаксель, вінорелбін і їм подібні.

Як приклади згаданих "імунотерапевтичних агентів (BRM)" можна згадати піцибаніл, крестин, сизофіран, лентинан, убенімекс, інтерферони, інтерлейкіни, маскрофаг колоній-стимулюючий фактор, гранулоцит колоній-стимулюючий фактор, еритропоетин, лімфотоксин, BCG вакцин, *Corynebacterium parvum*, левамизол, полісахарид K, прокодазол і їм подібні.

Як "фактор росту" в згаданому "фармацевтичному агенті, що інгібує дію фактору росту клітин або рецептору фактору росту клітин" можна згадати будь-які речовини, що промотують проліферацію клітин, які є нормальними пептидами, що мають молекулярну вагу не більше ніж 20000 і що здатні проявляти свою активність при низьких концентраціях шляхом зв'язування рецептора, включаючи (1) EGF (епідермальний фактор росту) або речовини, що, по суті, проявляють ту ж саму активність як і він [наприклад, EGF, херегулін (HER2 ліганд), і їм подібні], (2) інсулін або речовини, що, по суті, проявляють ту ж саму активність як і він [наприклад, інсулін, IGF (інсулін-подібний фактор росту)-1, IGF-2 і їм подібні], (3) FGF (фактор росту фібробласту) або речовини, що, по суті, проявляють ту ж саму активність як і він [наприклад, кислотний FGF, основний FGF, KGF (фактор росту кератиноциту), FGF-10 і їм подібні], (4) інші фактори росту клітин [наприклад, CSF (колоній стимулюючий фактор), EPO (еритропоетин), IL-2 (інтерлейкін-2), NGF (фактор росту нерву), PDGF (тромбоцитарний фактор росту), TGF β (трансформуючий фактор росту β), HGF (гепатоцитний фактор росту), VEGF (васкулярно-ендотеліальний фактор росту), і їм подібні], і їм подібні.

Як приклади згаданих "рецепторів фактору росту", можна згадати будь-які рецептори здатні зв'язувати згадані вище фактори росту, включаючи EGF рецептор, рецептор херегуліну (HER2), рецептор інсуліну, IGF рецептор, FGF рецептор-1 або FGF рецептор-2 і їм подібні.

Як приклади згаданих "фармацевтичних агентів, що інгібують дію фактору росту клітин" можна згадати трастузумаб (Херцептин (торгова назва): HER2 антитіло), іматиніб мезилат, ZD1839 або цетуксимаб, антитіло до VEGF (наприклад, бевацизумаб), антитіло VEGF рецептора, гефитиніб, ерлотиніб і їм подібні.

На доданок до згаданих вище лікарських засобів можуть бути використані L-аспарагіназа, ацелатон, прокарбазин гідрохлорид, комплексна сіль протопорфірин-кобальт, гематопорфірин ртуті-натрій, інгібітори топоізомерази I (наприклад, іринотекан, топотекан і їм подібні), інгібітори топоізомерази II (наприклад, собузоксан і їм подібні), стимулятори диференціювання (наприклад, ретиноїд, вітамін D і їм подібні), інгібітори ангіогенезу (наприклад, талідомід, SU11248 і їм подібні), α -блокатори (наприклад, тамсулозин гідрохлорид, нафтопідил, урапідил, алфузосин, теразоцин, празосин, сілодосин і їм подібні), інгібітор серин/треонінкінази, антагоніст ендотеліального рецептора (наприклад, анрасентан і їм подібні), інгібітор протеасому (наприклад, бортезоміб і їм подібні), інгібітор Hsp 90 (наприклад, 17-AAG і їм подібні), спіронолактон, міноксидил, 11 α -гідроксипрогестерон, агент, що інгібує резорбцію кісток/супресує метастази (наприклад, золедроновна кислота, алендроновна кислота, пемідронова кислота, етидроновна кислота, ібандронова кислота, клодронова кислота) і їм подібні.

Серед згаданих вище, агоніст LH-RH (наприклад, гозерелін ацетат, бузерелін, леупрорелін і їм подібні), трастузумаб (HER2 антитіло) і їм подібні є переважними, як супутні лікарські засоби.

В комбінації сполуки представленого винаходу і супутнього лікарського засобу, час введення сполуки представленого винаходу і супутнього лікарського засобу не обмежується, і сполука представленого винаходу і супутній лікарський засіб можуть вводиться суб'єктові одночасно, або можуть вводиться у різний час. Доза супутнього лікарського засобу може бути визначена у відповідності з клінічно використовуваною для введення кількістю, і може бути вибрана в залежності від суб'єкта, якому вводиться, шляху введення, захворювання, комбінації і їм подібного.

Методика введення сполуки представленого винаходу і супутнього лікарського засобу особливо не обмежується, і достатньо, щоб сполука представленого винаходу і супутній лікарський засіб об'єднувались при введенні. Прикладами таких методик введення є наступні способи:

(1) Сполука представленого винаходу і супутній лікарський засіб одержуються одночасно забезпечуючи одну рецептуру, яку і вводять. (2) Сполука представленого винаходу і супутній лікарський засіб одержуються окремо забезпечуючи два види рецептур, які вводяться одночасно тим же самим шляхом. (3) Сполука представленого винаходу і супутній лікарський засіб одержуються окремо забезпечуючи два види рецептур, які вводяться тим же самим шляхом тільки в різний час. (4) Сполука представленого винаходу і супутній лікарський засіб одержуються окремо забезпечуючи два види рецептур, які вводяться різними шляхами. (5) Сполука представленого винаходу і супутній лікарський засіб одержуються окремо забезпечуючи два види рецептур, які вводяться різними шляхами у різний час (наприклад, сполука представленого винаходу і супутнього лікарського засобу вводяться в цьому порядку, або у зворотному порядку).

Приклади

Представлений винахід розкривається більш детально в наступних Допоміжних Прикладах, Прикладах, Прикладах рецептур і Експериментальних Прикладах, але вони не обмежують представлений винахід.

Елюювання в колонковій хроматографії в Допоміжних Прикладах і Прикладах проводили під контролем ТШХ (тонкошарова хроматографія). В ТШХ контролі використовували платівки Kieselgel 60F₂₅₄ (Merck) або NH ТШХ, що виготовляються Fuji Silysia Chemical Ltd., використовуваним розчинником розділення був розчинник для елюювання з колонкової хроматографії і як засіб детектування використовували УФ детектор. Як силікагелеві колонки використовували Kieselgel 60F₂₅₄ (70-230 меш), що виготовляється Merck, або Chromatorex NH DM1020 (основний силікагель, 100-200 меш), що виготовляється Fuji Silysia Chemical Ltd.. Співвідношення розчинників для хроматографії на силікагелі було об'ємним співвідношенням змішаних розчинників. Крім того, % означає вагові відсотки, якщо не вказано інше.

ЯМР спектр показаний для протонного ЯМР з тетраметилсиланом як внутрішнім стандартом, використовуючи VARIAN Gemini-200 (200 МГц спектрометр) або Gemini-300 (300 МГц спектрометр) або BRUKER AVANCE300 (300 МГц спектрометр); δ значення виражали в м.ч..

Абревіатури використовувані в Допоміжних Прикладах і Прикладах мають наступні значення:

с: синглет, ш: широкий, д: дублет, т: триплет, к: квартет, дд: дублет дублетів, м: мультиплет, J: константа розщеплення, Гц: герц, ДМСО: диметилсульфоксид.

Способи генетичних маніпуляції в Експериментальних Прикладах, нижче, ґрунтуються на способах описаних в Maniatis et al., Molecular Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory, 1989, і приведені протоколи.

Допоміжний Приклад 1

Одержання 2-[(2-хлор-4-нітрофенокси)метил]бензонітрилу

До розчину 2-хлор-4-нітрофенолу (3,5 г) і 2-(бромметил)бензонітрилу (4,0 г) в N,N-диметилформаміді (50 мл) додавали карбонат калію (3,7 г), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Після завершення реакції, додавали воду (50 мл) і суміш перемішували протягом 10 хв. Одержану біло-жовту тверду речовину збирали фільтруванням. Залишок промивали діізопропіловим етером і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,04 г) як біло-жовті кристали.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 5,44 (2H, с), 7,13 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,51 (1H, дт, J=1,2, 7,2 Гц), 7,68-7,80 (3H, м), 8,19 (1H, дд, J=2,7, 9,0 Гц), 8,35 (1H, д, J=2,7 Гц).

Допоміжний Приклад 2

Одержання 2-[(4-аміно-2-хлорфенокси)метил]бензонітрилу

До розчину 2-[(2-хлор-4-нітрофенокси)метил]бензонітрилу (2,0 г) в етанол/вода (9:1, 40 мл) додавали хлорид кальцію (90%, 427 мг), і суміш перемішували при 100°C протягом 10 хв. При кімнатній температурі додавали відновлене залізо (90%, 2,6 г) і суміш пере-

мішували при 100°C протягом 3 г. Після завершення реакції, реакційну суміш фільтрували (целіт), і фільтрат концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш розводили етилацетатом і промивали водою і насиченим розсолом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат:метилхлорид=2:1:1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,2 г) як білу тверду речовину.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 3,53 (2H, ш с), 5,23 (2H, с), 6,54 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 6,76 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,88 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,42 (1H, дт, J=0,9, 7,8 Гц), 7,62-7,70 (2H, м), 7,81 (1H, д, J=7,8 Гц).

Допоміжний Приклад 3

Одержання 2-[(2-метил-4-нітрофенокси)метил]бензонітрилу

Вказану в заголовку сполуку (8,2 г) одержували як блідо-жовту тверду речовину за реакцією подібною описаній в Допоміжному Прикладі 1 використовуючи 2-метил-4-нітрофенол (5,0 г) і 2-(бромметил)бензонітрил (6,4 г).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,37 (3H, с), 5,36 (2H, с), 6,97 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,50 (1H, м), 7,65-7,69 (2H, м), 7,76 (1H, тд, J=0,9, 7,5 Гц), 8,09-8,14 (2H, м).

Допоміжний Приклад 4

Одержання 2-[(4-аміно-2-метилфенокси)метил]бензонітрилу

Вказану в заголовку сполуку (3,7 г) одержували як білу тверду речовину за реакцією подібною описаній в Допоміжному Прикладі 2 використовуючи

2-[(2-метил-4-нітрофенокси)метил]бензонітрил (6,0 г), хлорид кальцію (90%, 1,3 г) і відновлене залізо (90%, 8,3 г).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,24 (3H, с), 3,41 (2H, ш с), 5,17 (2H, с), 6,48 (1H, дд, J=3,0, 8,4 Гц), 6,56 (1H, д, J=3,0 Гц), 6,73 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,40 (1H, дт, J=1,2, 7,5 Гц), 7,59-7,71 (3H, м).

Допоміжний Приклад 5

Одержання 3-(2-хлор-4-нітрофенокси)бензонітрилу

До розчину 2-хлор-1-фтор-4-нітробензолу (3,7 г) і 3-гідроксибензонітрилу (2,5 г) в N,N-диметилформаміді (50 мл) додавали карбонат калію (4,4 г), і суміш перемішували при 60°C протягом 4 г. Після завершення реакції, додавали воду (50 мл) і суміш перемішували протягом 10 хв. Одержану блідо-жовту тверду речовину збирали фільтруванням, промивали діізопропіловим етером і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (5,3 г) як блідо-жовті кристали.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 7,03 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,27-7,33 (2H, м), 7,55-7,56 (2H, м), 8,15 (1H, дд, J=2,7, 9,0 Гц), 8,42 (1H, д, J=2,7 Гц).

Допоміжний Приклад 6

Одержання 3-(4-аміно-2-хлорфенокси)бензонітрилу

До розчину 3-(2-хлор-4-нітрофенокси)бензонітрилу (2,0 г) в етанол/вода (9:1, 40 мл) додавали хлорид кальцію (90%, 449 мг) і суміш перемішували при 100°C протягом 10 хв. Відновлене залізо (90%, 2,7 г) додавали при кімнатній температурі і суміш перемішували при

100°C протягом 5 г. Після завершення реакції, реакційну суміш фільтрували (целіт), і фільтрат концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш розводили етилацетатом і промивали водою і насиченим розсолом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат=3:1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,25 г) як білу тверду речовину.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 3,75 (2H, ш с), 6,60 (1H, дд, J=2,7, 8,4 Гц), 6,80 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,92 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,06 (1H, м), 7,14 (1H, м), 7,30 (1H, тд, J=1,2, 7,5 Гц), 7,37 (1H, д, J=7,5 Гц).

Допоміжний Приклад 7

Одержання етил 2-фтор-5-нітробензоату

При охолодженні льодом, тіонілхлорид (8,02 мл) по краплям додавали до етанолу (200 мл) і додавали 2-фтор-5-нітробензойну кислоту (13,81 г). Цю суміш перемішували при 80°C протягом 4 г і концентрували при пониженому тиску. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (15,77 г) як блідо-жовте масло.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,43 (3H, т, J=7,2 Гц), 4,46 (2H, к, J=7,2 Гц), 7,32 (1H, т, J=9,1 Гц), 8,41 (1H, дд, J=9,1, 4,3, 3,0 Гц), 8,85 (1H, дд, J=6,1, 3,0 Гц).

Допоміжний Приклад 8

Одержання етил 5-аміно-2-феноксибензоату

Суміш етил 2-фтор-5-нітробензоату (1,07 г), фенолу (565 мг), карбонату калію (1,38 г) і N,N-диметилформаміді (20 мл) перемішували при 80°C протягом 4 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, етилацетат:гексан=20:80→30:70). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і до залишку (1,54 г) додавали етанол (20 мл) і 10% паладій на вугіллі (1,5 г). Суміш перемішували протягом ночі в потоці водню. Каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, етилацетат:гексан=20:80→50:50) і перекристалізували діізопропіловий етер-гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,07 г) як блідо-коричневий порошок.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,12 (3H, т, J=7,2 Гц), 3,71 (2H, с), 4,17 (2H, к, J=7,2 Гц), 6,80-6,87 (3H, м), 6,91 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,97 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,21-7,30 (3H, м).

Допоміжний Приклад 9

Одержання метил 4-[[7-(метилтіо)-1H-піразоло[4,3-d]піримідин-1-іл]метил]бензоату і метил 4-[[7-(метилтіо)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-2-іл]метил]бензоату

До розчину 7-(метилтіо)-1Н-піразоло[4,3-*d*]піримідину (400 мг) в *N,N*-диметилформаміді (8 мл) додавали 60% гідрід натрію (98 мг) при охолодженні льодом, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Потім, при охолодженні льодом додавали метил 4-(бромметил)бензоат (606 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Після завершення реакції, суміш розводили етилацетатом і промивали насиченим водним гідрокарбонатом натрію і насиченим розсоллом. Органічний шар концентрували при пониженому тиску і залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан:етилацетат=2:1→1:2) одержуючи метил 4-[[7-(метилтіо)-1Н-піразоло[4,3-*d*]піримідин-1-іл]метил]бензоат (251 мг) і метил 4-[[7-(метилтіо)-2Н-піразоло[4,3-*d*]піримідин-2-іл]метил]бензоат (450 мг) обидва як блідо-жовта тверда речовина.

метил 4-[[7-(метилтіо)-1Н-піразоло[4,3-*d*]піримідин-1-іл]метил]бензоат: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,71 (3H, с), 3,89 (3H, с), 5,93 (2H, с), 7,22 (2H, д, $J=8,1$ Гц), 7,98 (2H, д, $J=8,1$ Гц), 8,23 (1H, с), 8,80 (1H, с).

метил 4-[[7-(метилтіо)-2Н-піразоло[4,3-*d*]піримідин-2-іл]метил]бензоат: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,73 (3H, с), 3,92 (3H, с), 5,69 (2H, с), 7,34 (2H, д, $J=8,4$ Гц), 8,03 (2H, д, $J=8,4$ Гц), 8,04 (1H, с), 8,73 (1H, с).

Допоміжний Приклад 10

Одержання 2-[7-(метилтіо)-1Н-піразоло[4,3-*d*]піримідин-1-іл]етилбензоату і 2-[7-(метилтіо)-2Н-піразоло[4,3-*d*]піримідин-2-іл]етилбензоату

До розчину 7-(метилтіо)-1Н-піразоло[4,3-*d*]піримідину (300 мг) і 2-йодетилбензоату (548 мг) в *N,N*-диметилформаміді (10 мл) додавали карбонат калію (374 мг), і суміш перемішували при 60°C протягом 1 г. Після завершення реакції, до реакційної суміші додавали воду. Суміш розводили етилацетатом і промивали водою і насиченим розсоллом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат=3:2) одержуючи 2-[7-(метилтіо)-1Н-піразоло[4,3-*d*]піримідин-1-іл]етилбензоат (266 мг) і 2-[7-(метилтіо)-2Н-піразоло[4,3-*d*]піримідин-2-іл]етилбензоат (191 мг) обидва як блідо-жовта тверда речовина.

2-[7-(метилтіо)-1Н-піразоло[4,3-*d*]піримідин-1-іл]етилбензоат: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,66 (3H, с), 4,78 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 5,06 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 7,27-7,40 (2H, м), 7,53 (1H, м), 7,85-7,89 (2H, м), 8,20 (1H, с), 8,79 (1H, с).

2-[7-(метилтіо)-2Н-піразоло[4,3-*d*]піримідин-2-іл]етилбензоат: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,73 (3H, с), 4,80-4,86 (4H, м), 7,40-7,46 (2H, м), 7,58 (1H, м), 7,94-7,97 (2H, м), 8,20 (1H, с), 8,73 (1H, с).

Допоміжний Приклад 11

Одержання 3-[7-(метилтіо)-1Н-піразоло[4,3-*d*]піримідин-1-іл]пропілбензоату і 3-[7-(метилтіо)-2Н-піразоло[4,3-*d*]піримідин-2-іл]пропілбензоату

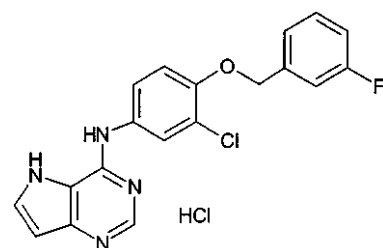
3-[7-(метилтіо)-1Н-піразоло[4,3-*d*]піримідин-1-іл]пропілбензоат (623 мг) і 3-[7-(метилтіо)-2Н-піразоло[4,3-*d*]піримідин-2-іл]пропілбензоат (556 мг) одержували обидва як блідо-жовту тверду речовину за реакцією подібною описаній в Допоміж-

ному Прикладі 10 використовуючи 7-(метилтіо)-1Н-піразоло[4,3-*d*]піримідин (600 мг), 3-йодпропілбензоат (1,15 г) і карбонат калію (748 мг).

3-[7-(метилтіо)-1Н-піразоло[4,3-*d*]піримідин-1-іл]пропілбензоат: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,40-2,47 (2H, м), 2,66 (3H, с), 4,42 (2H, т, $J=5,7$ Гц), 4,88 (2H, т, $J=7,2$ Гц), 7,42-7,46 (2H, м), 7,57 (1H, м), 7,98-8,02 (2H, м), 8,15 (1H, с), 8,73 (1H, с).

3-[7-(метилтіо)-2Н-піразоло[4,3-*d*]піримідин-2-іл]пропілбензоат: ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,52-2,58 (2H, м), 2,72 (3H, с), 4,39 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 4,65 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 7,40-7,46 (2H, м), 7,57 (1H, м), 7,96-8,02 (2H, м), 8,14 (1H, с), 8,71 (1H, с).

Приклад 1



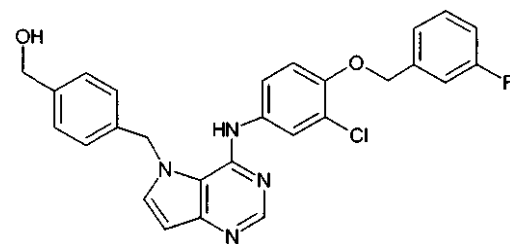
Одержання

N -{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-4-аміну гідрохлориду

4-Хлор-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин (770 мг) і 3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]анілін (2,52 г) розчиняли в 1-метил-2-піролідоні (10 мл) і суміш перемішували при нагріванні при 140°C протягом 2,5 г. Після охолодження до кімнатної температури, суміш розводили етилацетатом (300 мл), і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Порошок, що випав у осад, збирали фільтруванням, промивали етилацетатом (30 мл) і сушили при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,62 г).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 5,27 (2H, с), 6,63 (1H, д, $J=3$ Гц), 7,0-7,5 (5H, м), 7,78 (1H, дд, $J=3$ Гц, 9 Гц), 8,00 (1H, м), 8,15 (1H, д, $J=3$ Гц), 8,79 (1H, с), 11,79 (1H, ш с).

Приклад 2



Одержання

(4-[[4-[(3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно]-5-іл]метил]феніл)метанолу

(i) Одержання {4-[(4-хлор-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-5-іл)метил]феніл}метанолу

4-Хлор-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин (307 мг) розчиняли в *N,N*-диметилформаміді (2 мл), додавали карбонат калію (304 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додавали 4-гідроксиметилбензилхлорид (377 мг), і суміш пе-

ремішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Після розведення водою (30 мл), суміш екстрагували етилацетат/тетрагідрофуран (3:1, 80 мл×2). Органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=80:20→0:100) одержуючи вказану в заголовку сполуку (383 мг) як порошок.

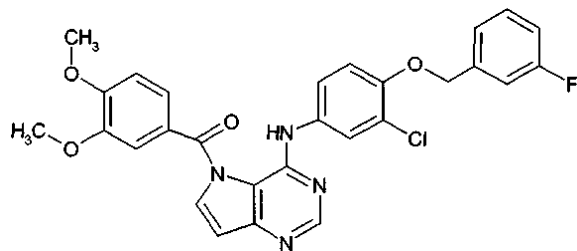
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,15 (1H, ш с), 4,69 (2H, д, J=4 Гц), 5,71 (2H, с), 6,76 (1H, м), 7,06 (2H, д, J=8 Гц), 7,34 (2H, д, J=8 Гц), 7,50 (1H, д, J=3 Гц), 8,69 (1H, с).

(ii) Одержання 4-[(4-{[3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл]аміно}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]метил]феніл]метанолу

{4-[(4-Хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)метил]феніл]метанол (354 мг) і 3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]анілін (488 мг) розчиняли в 1-метил-2-піролідоні (2,58 мл), і суміш перемішували при нагріванні при 140°C протягом 2 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розводили етилацетатом (80 мл) і розділяли насиченим водним гідрокарбонатом натрію (30 мл). Органічний шар промивали насиченим розсоллом (30 мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=80:20→0:100) одержуючи вказану в заголовку сполуку (588 мг) як порошок.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 4,77 (2H, с), 5,07 (2H, с), 5,52 (2H, с), 6,26 (2H, с), 6,64 (1H, д, J=3 Гц), 6,81 (1H, д, J=9 Гц), 6,9-7,4 (8H, м), 7,49 (2H, д, J=8 Гц), 8,44 (1H, с).

Приклад 3

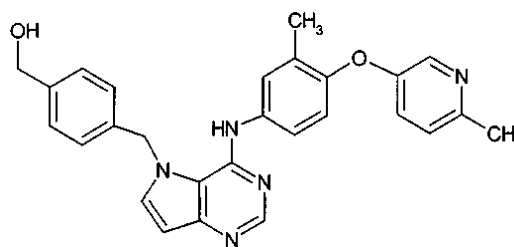


Одержання N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5-(3,4-диметоксибензоїл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

При охолодженні льодом, до суспензії N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну гідрохлориду (150 мг) і карбонату калію (102 мг) в N,N-диметилформаміді (1,5 мл) додавали 3,4-диметоксибензоїлхлорид (82 мг), і суміш перемішували при охолодженні льодом протягом 1 г. Суміш розділяли між етилацетатом (50 мл) і водою (30 мл). Органічний шар промивали насиченим розсоллом (30 мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=80:20→етилацетат:метанол=80:20), і кристалізували з діізопропілового етеру одержуючи вказану в заголовку сполуку (104 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,97 (3H, с), 4,01 (3H, с), 5,14 (2H, с), 6,72 (1H, д, J=3 Гц), 6,9-7,6 (10H, м), 7,88 (2H, д, J=3 Гц), 8,63 (1H, с), 9,75 (1H, ш с).

Приклад 4

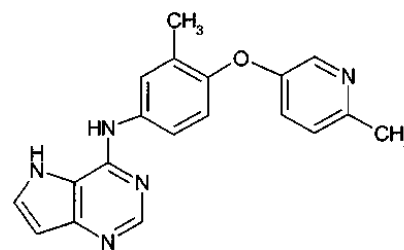


Одержання 4-[(4-{[3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл]аміно}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]метил]феніл]метанолу

Вказану в заголовку сполуку (242 мг) одержували як кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 2 (ii) використовуючи 4-[(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)метил]феніл]метанол (200 мг), 3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]анілін (235 мг) і 1-метил-2-піролідон (1,46 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,14 (3H, с), 2,50 (3H, с), 3,01 (1H, ш с), 4,75 (2H, с), 5,53 (2H, с), 6,38 (1H, ш с), 6,64 (1H, д, J=3 Гц), 6,75 (1H, д, J=9 Гц), 6,8-7,2 (6H, м), 7,34 (2H, д, J=3 Гц), 7,47 (1H, д, J=9 Гц), 8 09 (1H, м), 8,46 (1H, с).

Приклад 5

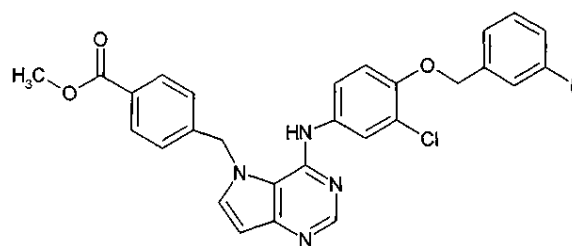


Одержання N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

Вказану в заголовку сполуку (283 мг) одержували як кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 2 (ii) використовуючи 4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин (200 мг), 3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]анілін (418 мг) і 1-метил-2-піролідон (2,6 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,16 (3H, с), 2,51 (3H, с), 6,56 (1H, д, J=3 Гц), 6,80 (1H, д, J=9 Гц), 7,0-7,6 (5H, м), 8 17 (1H, м), 8,59 (1H, с), 8,76 (1H, ш с), 11,08 (1H, ш с).

Приклад 6



Одержання метил 4-[[4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]метил]бензоат

(i) Одержання метил 4-[[4-хлор-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]метил]бензоат

Вказану в заголовку сполуку (1,0 г) одержували як порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 2 (i) використовуючи 4-хлор-5Н-піроло[3,2-d]піримідин (710 мг), метил 4-(бромметил)бензоат (1,27 г), карбонат калію (703 мг) і N,N-диметилформамід (9,2 мл).

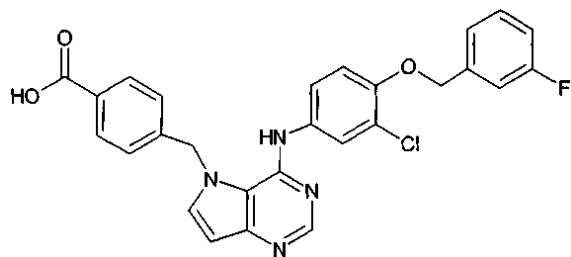
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,90 (3H, c), 5,77 (2H, c), 6,83 (1H, д, J=3 Гц), 7,08 (2H, д, J=8 Гц), 7,53 (1H, д, J=3 Гц), 8,00 (2H, д, J=8 Гц), 8,73 (1H, c).

(ii) Одержання метил 4-[[4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]метил]бензоат

Вказану в заголовку сполуку (1,35 г) одержували як порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 2 (ii) використовуючи метил 4-[[4-хлор-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]метил]бензоат (1,0 г), 3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)анілін (1,25 г) і 1-метил-2-піролідон (6,63 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,93 (3H, c), 5,07 (2H, c), 5,57 (2H, c), 6,10 (2H, ш c), 6,68 (1H, д, J=3 Гц), 6,7-7,4 (10H, м), 8,11 (2H, д, J=9 Гц), 8,47 (1H, c).

Приклад 7

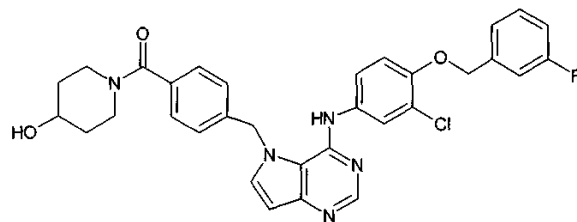


Одержання метил 4-[[4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]метил]бензойної кислоти

Метил 4-[[4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]метил]бензоат (850 мг) розчиняли в змішаному розчиннику етанол (3,29 мл)/тетрагідрофуран (3,29 мл), додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (3,29 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г. До реакційної суміші додавали 1N хлорводневу кислоту (3,29 мл) і суміш розводили водою (20 мл). Кристали, що утворились, збирали фільтруванням, промивали водою (10 мл) і сушили при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (738 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 5,21 (2H, c), 5,94 (2H, c), 6,62 (1H, д, J=3 Гц), 7,0 - 7,6 (9H, м), 7,84 (2H, д, J=9 Гц), 7,91 (1H, д, J=3 Гц), 8,40 (1H, c), 8,81 (1H, ш c), 12,88 (1H, ш c).

Приклад 8

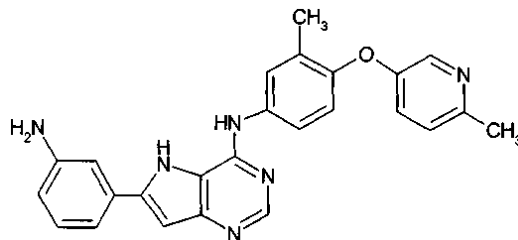


Одержання 1-(4-((4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]метил]бензоїл)піперидин-4-олу

До суміші 4-[[4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]метил]бензойної кислоти (150 мг), 4-гідроксипіперидину (33,2 мг) і моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (60 мг) в N,N-диметилформаміді (3 мл) при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіміду (86 мг) і триетиламін (0,208 мл) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш розділяли між етилацетатом (50 мл) і водою (30 мл). Органічний шар промивали насиченим розсолон (30 мл), сушили над сульфатом магнію, і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (елюент, етилацетат:метанол=100:0→етилацетат:метанол=80:20), і кристалізували з діізопропілового етеру одержуючи вказану в заголовку сполуку (168 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,4-2,1 (5H, м), 3,0-3,7 (3H, м), 3,97 (1H, м), 4,16 (1H, м), 5,08 (2H, c), 5,55 (2H, c), 6,33 (1H, ш c), 6,66 (1H, д, J=3 Гц), 6,82 (1H, д, J=9 Гц), 6,9-7,5 (1H, м), 8,47 (1H, c).

Приклад 9



Одержання 6-(3-амінофеніл)-N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

(i) Одержання 6-хлор-N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-5-нітропіримідин-4-аміну гідрохлориду

4,6-Дихлор-5-нітропіримідин (9,7 г) розчиняли в 1-метил-2-піролідоні (25,7 мл), по краплям при охолодженні при -15°C додавали розчин 3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]аніліну (5,35 г) в 1-метил-2-піролідоні (10 мл) і суміш перемішували при -10°C - 0°C протягом 1 г. Суміш розводили етилацетатом (100 мл) і перемішували при 0°C протягом 15 хв. Кристали, що утворились, збирали фільтруванням, промивали етилацетатом (30 мл) і сушили при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (7,34 г).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 2,20 (3H, c), 2,67 (3H, c), 7,0-8,0 (5H, м), 8,44 (1H, м), 8,55 (1H, c), 10,14 (1H, ш c).

(ii) Одержання 6-хлор-N-4-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}піримідин-4,5-діаміну

6-Хлор-N-4-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-5-нітропіримідин-4-аміну гідрохлорид (2,04 г) суспендували в діетиловому етері (9,45 мл) і при охолодженні льодом додавали розчин дигідрату хлорида олова (IV) (9,1 г) в конц. хлорводневій кислоті (20,17 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 г, реакційну суміш виливали на льодяну воду (400 мл). По краплям додавали 50% водний розчин гідроксиду натрію (18 мл) доводячи рН до 8. Додавали етилацетат (300 мл) і суміш фільтрували крізь целіт. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,30 г).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,23 (3H, c), 2,52 (3H, c), 6,85 (1H, д, J=9 Гц), 7,0-7,5 (4H, м), 8,16 (1H, c), 8,21 (1H, д, J=3 Гц).

(iii) Одержання 6-йод-N-4-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}піримідин-4,5-діаміну гідройодиду

6-Хлор-N-4-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}піримідин-4,5-діамін (400 мг) суспендували в 55% йодводневій кислоті (6,16 мл), додавали йодид натрію (878 мг) і суміш перемішували при нагріванні при 70°C протягом 10 хв. Після охолодження до кімнатної температури, додавали воду (40 мл)/етилацетат (30 мл). після доведення його рН до не менше ніж 7 використовуючи водний гідрокарбонат натрію і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (626 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,19 (3H, c), 2,52 (3H, c), 4,23 (2H, ш c), 6,81 (1H, д, J=9 Гц), 7,0-7,5 (5H, м), 7,97 (1H, c), 8,18 (1H, д, J=3 Гц).

(iv) Одержання 6-[(3-амінофеніл)етиніл]-N-4-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}піримідин-4,5-діаміну

6-Йод-N-4-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}піримідин-4,5-діаміну гідройодид (200 мг) розчиняли в змішаному розчиннику ацетонітрил (7,6 мл)/триетиламін (5,72 мл), послідовно додавали 3-етиніланілін (0,0574 мл), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II) (15,4 мг) і йодид міді (I) (5,3 мг) і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 1,5 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=80:20→етилацетат:метанол=80:20) одержуючи вказану в заголовку сполуку (157 мг).

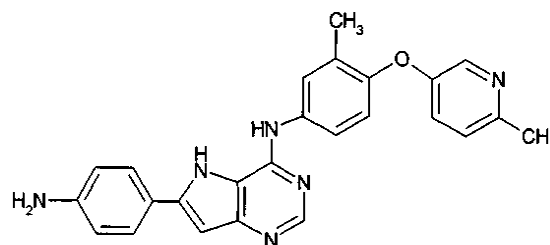
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,19 (3H, c), 2,51 (3H, c), 3,65 (2H, ш c), 4,37 (2H, ш c), 6,6-7,5 (9H, м), 7,50 (1H, ш c), 8,19 (1H, д, J=3 Гц), 8,29 (1H, c).

(v) Одержання 6-(3-амінофеніл)-N-4-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

6-[(3-Амінофеніл)етиніл]-4-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}піримідин-4,5-діамін (140 мг) розчиняли в N,N-диметилформаміді (0,82 мл), додавали йодид міді (I) (6,3 мг) і суміш перемішували в атмосфері азоту при нагріванні при 110°C протягом 16 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розводили дихлорметаном (20 мл) і фільтрували крізь целіт. Фільтрат концентрували при пониженому тиску і залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (елюент, етилацетат:метанол=100:0→85:15) і кристалізували з дізопропілового етеру одержуючи вказану в заголовку сполуку (76 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 2,22 (3H, c), 2,44 (3H, c), 5,32 (2H, ш c), 6,65 (1H, д, J=7 Гц), 6,76 (1H, д, J=2 Гц), 6,9-7,3 (6H, м), 7,75 (1H, дд, J=3 Гц, 9 Гц), 7,83 (1H, д, J=2 Гц), 8,18 (1H, д, J=3 Гц), 8,34 (1H, c), 9,14 (1H, ш c), 11,47 (1H, ш c).

Приклад 10



Одержання 6-(4-амінофеніл)-N-4-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

(i) Одержання 6-[(4-амінофеніл)етиніл]-N-4-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}піримідин-4,5-діаміну

6-Йод-N-4-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}піримідин-4,5-діаміну гідройодид (270 мг) розчиняли в змішаному розчиннику ацетонітрил (10,3 мл)/триетиламін (7,72 мл), і послідовно додавали 4-етиніланілін (80,3 мг), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II) (20,8 мг) і йодид міді (I) (7,16 мг). Вказану в заголовку сполуку (134 мг) одержували як порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 9 (iv).

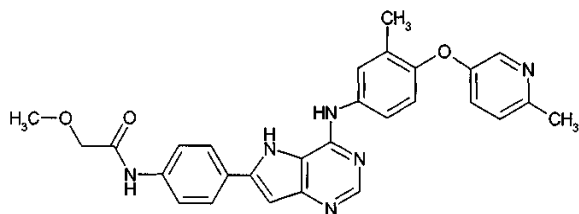
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,20 (3H, c), 2,51 (3H, c), 4,00 (4H, ш c), 6,60 (2H, д, J=9 Гц), 6,83 (1H, д, J=9 Гц), 7,0-7,5 (6H, м), 8,21 (1H, м), 8,29 (1H, c).

(ii) Одержання 6-(4-амінофеніл)-N-4-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

Вказану в заголовку сполуку (68 мг) одержували як порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 9 (v) використовуючи 6-[(4-амінофеніл)етиніл]-N-4-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}піримідин-4,5-діамін (160 мг) і йодид міді (I) (7,2 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 2,21 (3H, c), 2,44 (3H, c), 5,58 (2H, ш c), 6,70 (2H, д, J=9 Гц), 6,99 (1H, д, J=2 Гц), 7,20 (2H, м), 7,56 (1H, д, J=9 Гц), 7,75 (1H, дд, J=2 Гц, 9 Гц), 7,81 (1H, д, J=2 Гц), 8,18 (1H, д, J=2 Гц), 8,32 (1H, c), 9,12 (1H, ш c), 11,38 (1H, ш c).

Приклад 11

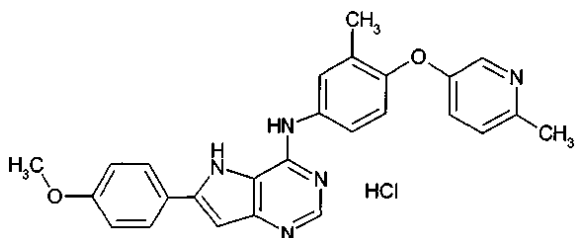


Одержання 2-метокси-N-{4-[4-((3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]феніл}ацетаміду

До суміші 6-(4-амінофеніл)-N-(3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну (40 мг), метоксиоцтової кислоти (0,0145 мл) і моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (38 мг) в N,N-диметилформаміді (1,9 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (54 мг) і триетиламін (0,079 мл) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі, реакційну суміш розводили дихлорметаном (10 мл). Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (елюент, етилацетат:метанол=100:0→етилацетат:метанол=85:15) і кристалізували з діізопропілового етеру одержуючи вказану в заголовку сполуку (24 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 2,21 (3H, c), 2,43 (3H, c), 3,39 (3H, c), 4,04 (2H, c), 6,91 (1H, д, J=2 Гц), 6,99 (1H, д, J=9 Гц), 7,20 (2H, м), 7,7-7,9 (6H, м), 8,17 (1H, д, J=3 Гц), 8,33 (1H, c), 9,07 (1H, ш c), 9,97 (1H, ш c), 11,52 (1H, ш c).

Приклад 12



Одержання 6-(4-метоксифеніл)-N-(3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну гідрохлориду

(i) Одержання 6-(4-метоксифеніл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-олу

Етил 3-аміно-5-(4-метоксифеніл)-1H-пірол-2-карбоксилат (7,2 г) розчиняли в тетрагідрофурани (16 мл)/етанол (32 мл), додавали формамідін (3,46 г) і суміш перемішували при 90°C протягом 16 г. Після охолодження до кімнатної температури, тетрагідрофурани упарювали при пониженому тиску. Залишок розводили етанолом (20 мл), і порошок, що випав у осад, збирали фільтруванням, промивали етанолом (15 мл) і сушили при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (769 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 3,80 (3H, c), 6,76 (1H, c), 6,9-7,1 (3H, м), 7,7-8,0 (2H, м), 11,83 (1H, ш c).

(ii) Одержання 4-хлор-6-(4-метоксифеніл)-5H-піроло[3,2-d]піримідину

6-(4-Метоксифеніл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-ол (500 мг) суспендували в N,N-діетиламіні

(1,11 мл)/1,2-дихлоретан (3,73 мл), додавали оксихлорид фосфору (2,29 мл) і суміш перемішували при нагріванні при 110°C протягом 2 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш обробляли льодяною водою (20 мл) і довели рН до 7 або вище використовуючи водний аміак. Після розведення тетрагідрофурани (500 мл), суміш промивали насиченим розсолем (50 мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=80:20→20:80) одержуючи вказану в заголовку сполуку (25 мг).

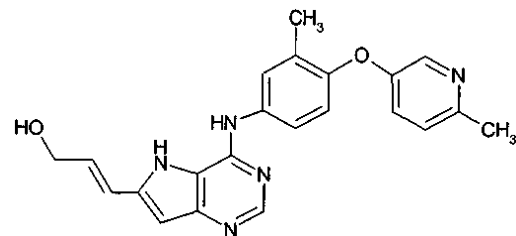
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,90 (3H, c), 6,92 (1H, c), 7,05 (2H, д, J=9 Гц), 7,71 (2H, д, J=9 Гц), 8,73 (1H, c).

(iii) Одержання 6-(4-метоксифеніл)-N-(3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну гідрохлориду

Вказану в заголовку сполуку (11 мг) одержували як кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 1 використовуючи 4-хлор-6-(4-метоксифеніл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин (13 мг), 3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)анілін (16 мг) і 1-метил-2-піролідон (0,2 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 2,24 (3H, c), 2,46 (3H, c), 3,86 (3H, c), 7,02 (1H, c), 7,14 (2H, д, J=9 Гц), 7,26 (2H, м), 7,80 (1H, дд, J=3 Гц, 9 Гц), 7,90 (1H, д, J=3 Гц), 8,11 (2H, д, J=9 Гц), 8,22 (1H, д, J=3 Гц), 8,72 (1H, c), 11,54 (1H, ш c).

Приклад 13



Одержання (2E)-3-[4-((3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]-2-пропен-1-олу

(i) Одержання (2E)-5-[5-аміно-6-((3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)аміно)піримідин-4-іл]-2-пентен-4-ін-1-олу

6-Йод-N-(3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)піримідин-4,5-діаміну гідรอยодид (507 мг) розчиняли в змішаному розчиннику ацетонітрил (19,4 мл)/триетиламіні (14,5 мл), послідовно додавали 2-пентен-4-ін-1-ол (106 мг), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II) (38,8 мг) і йодид міді (I) (13,4 мг). Вказану в заголовку сполуку (373 мг) одержували як порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 9 (iv).

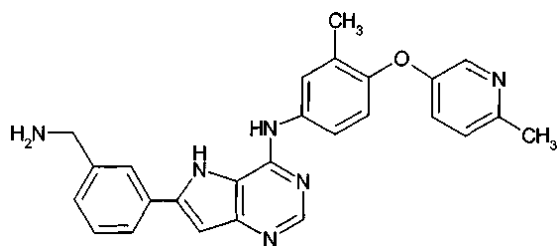
¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 2,17 (3H, c), 2,43 (3H, c), 4,12 (2H, м), 5,52 (2H, ш c), 6,05 (1H, дт, J=2 Гц, 16 Гц), 6,53 (1H, дт, J=5 Гц, 16 Гц), 6,93 (1H, д, J=9 Гц), 7,20 (2H, м), 7,63 (2H, м), 7,96 (1H, c), 8,15 (1H, д, J=3 Гц), 8,57 (1H, ш c).

(ii) Одержання (2E)-3-[4-((3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]-2-пропен-1-ол

Вказану в заголовку сполуку (59 мг) одержували за реакцією подібною описаній в Прикладі 9 (v) використовуючи (2Е)-5-[5-аміно-6-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)піримідин-4-іл]-2-пентен-4-ін-1-ол (200 мг), йодид міді (I) (9,8 мг) і N,N-диметилформамід (1,29 мл), і кристалізування з діізопропілового етеру.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 2,20 (3H, c), 2,43 (3H, c), 4,22 (2H, д, J=3 Гц), 6,45 (1H, м), 6,50 (1H, c), 6,67 (1H, дт, J=16 Гц), 6,98 (1H, д, J=9 Гц), 7,19 (2H, м), 7,72 (1H, дд, J=3 Гц, 9 Гц), 7,80 (1H, д, J=2 Гц), 8,17 (1H, д, J=2 Гц), 8,30 (1H, c), 9,02 (1H, ш c), 11,30 (1H, ш c).

Приклад 14



Одержання 6-[3-(амінометил)феніл]-N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

(i) Одержання трет-бутил 3-[[5-аміно-6-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)піримідин-4-іл]етиніл]бензилкарбамату

6-Йод-N4-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}піримідин-4,5-діаміну гідройодид (500 мг) розчиняли в змішаному розчиннику ацетонітрил (14,8 мл)/триетиламін (11,0 мл), і послідовно додавали трет-бутил 3-етинілбензилкарбамат (247 мг), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II) (31,3 мг) і йодид міді (I) (10,2 мг). Вказану в заголовку сполуку (376 мг) одержували як порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 9 (iv).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, c), 2,24 (3H, c), 2,53 (3H, c), 4,00 (2H, ш c), 4,32 (2H, д, J=6 Гц), 5,04 (1H, ш c), 6,87 (1H, д, J=9 Гц), 7,01 (1H, ш c), 7,09-7,5 (9H, м), 8,22 (1H, д, J=2 Гц), 8,34 (1H, c).

(ii) Одержання трет-бутил 3-[4-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]бензилкарбамату

Вказану в заголовку сполуку (287 мг) одержували як порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 9 (v) використовуючи трет-бутил 3-[[5-аміно-6-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)піримідин-4-іл]етиніл]бензилкарбамат (363 мг) і йодид міді (I) (12,9 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,49 (9H, c), 2,17 (3H, c), 2,51 (3H, c), 4,23 (2H, ш c), 5,67 (1H, ш c), 6,72 (1H, c), 6,82 (1H, д, J=8 Гц), 6,9-7,7 (8H, м), 8,16 (1H, ш c), 8,60 (1H, c), 8,66 (1H, ш c), 10,64 (1H, ш c).

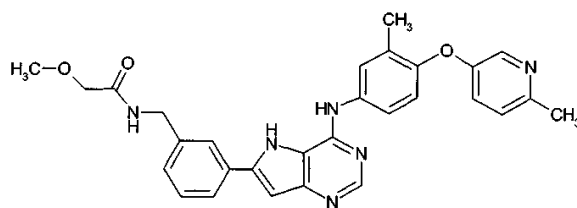
(iii) Одержання 6-[3-(амінометил)феніл]-N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

трет-Бутил 3-[4-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]бензилкарбамат (230 мг) суспендували в тетра-

гідрофурани (2,3 мл), додавали 2N хлорводневу кислоту (2,3 мл) і суміш перемішували при нагріванні при 60°C протягом 3 г. Після охолодження до кімнатної температури, додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (4,6 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв. Розчинник видаляли декантуванням і залишок розчиняли в тетрагідрофурани (30 мл), сушили над карбонатом калію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розтирали з діізопропіловим етером, збирали фільтруванням і сушили при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (164 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 2,18 (3H, c), 2,41 (3H, c), 3,92 (2H, ш c), 4,86 (2H, ш c), 6,9-8,2 (11H, м), 8,33 (1H, c), 9,62 (1H, ш c), 12,13 (1H, ш c).

Приклад 15

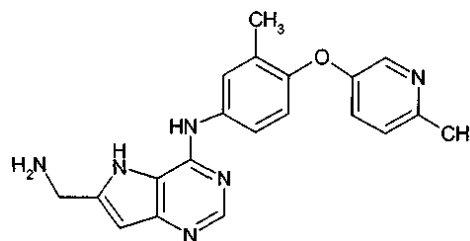


Одержання 2-метокси-N-{3-[4-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]бензил}ацетаміду

Вказану в заголовку сполуку (56 мг) одержували за реакцією подібною описаній в Прикладі 11 використовуючи 6-[3-(амінометил)феніл]-N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну (50 мг), метоксиоцтову кислоту (0,01055 мл), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (23,2 мг), N,N-диметилформамід (2,3 мл), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (32,9 мг) і триетиламін (0,080 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 2,27 (3H, c), 2,52 (3H, c), 3,44 (3H, c), 3,98 (2H, c), 4,56 (2H, д, J=6 Гц), 6,65 (1H, c), 6,82 (1H, д, J=2 Гц), 6,93 (1H, д, J=8 Гц), 7,11 (2H, м), 7,3-7,9 (6H, м), 8,22 (1H, м), 8,47 (1H, c), 8,82 (1H, ш c), 11,26 (1H, ш c).

Приклад 16



Одержання 6-(амінометил)-N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

(i) Одержання трет-бутил 3-[5-аміно-6-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)піримідин-4-іл]-2-пропінілкарбамату

6-Йод-N4-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}піримідин-4,5-діаміну гідройодид (500 мг) розчиняли в змішаному розчиннику аце-

тонітрил (14,8 мл)/триетиламін (11,0 мл), і послідовно додавали трет-бутил 2-пропілкарбамат (166 мг), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II) (31,3 мг) і йодид міді (I) (10,2 мг). Вказану в заголовку сполуку (303 мг) одержували як порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 9 (iv).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,46 (9H, c), 2,22 (3H, c), 2,52 (3H, c), 4,06 (2H, ш c), 4,17 (2H, д, J=6 Гц), 5,09 (1H, ш c), 6,84 (1H, д, J=9 Гц), 7,0 - 7,5 (4H, м), 8,20 (1H, д, J=3 Гц), 8,25 (1H, c).

(ii) Одержання трет-бутил [4-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]метилкарбамату

Вказану в заголовку сполуку (212 мг) одержували як порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 9 (v) використовуючи трет-бутил 3-[5-аміно-6-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)піримідин-4-іл]-2-пропілкарбамат (286 мг) і йодид міді (I) (11,8 мг).

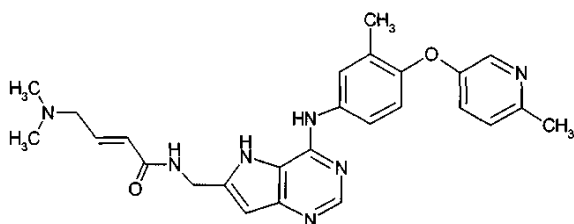
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,38 (9H, c), 2,20 (3H, c), 2,52 (3H, c), 4,30 (2H, д, J=6 Гц), 5,38 (1H, т, J=6 Гц), 6,32 (1H, ш c), 6,83 (1H, д, J=9 Гц), 7,07 (1H, д, J=9 Гц), 7,1-7,4 (4H, м), 7,84 (1H, ш c), 8,20 (1H, д, J=2 Гц), 8,50 (1H, c), 9,95 (1H, ш c).

(iii) Одержання 6-(амінометил)-N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

Вказану в заголовку сполуку (160 мг) одержували як порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 14 (iii) використовуючи трет-бутил [4-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]метилкарбамат (165 мг), 2N хлорводневу кислоту (1,92 мл) і тетрагідрофуран (1,92 мл).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 2,17 (3H, c), 2,42 (3H, c), 3,59 (2H, т, J=6 Гц), 3,95 (2H, c), 6,25 (1H, c), 6,86 (1H, c), 6,94 (1H, д, J=8 Гц), 7,1-7,3 (2H, м), 7,78 (2H, м), 8,14 (1H, д, J=3 Гц), 8,26 (1H, c), 9,46 (1H, ш c), 11,50 (1H, ш c).

Приклад 17



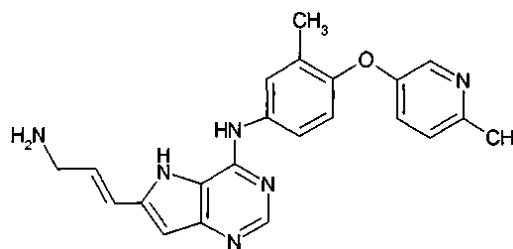
Одержання (2E)-4-(диметиламіно)-N-{4-[(3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]метил}-2-бутенаміду

Вказану в заголовку сполуку (32 мг) одержували за реакцією подібною описаній в Прикладі 11 використовуючи 6-(амінометил)-N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну (40 мг), (2E)-4-(диметиламіно)-2-бутенової кислоти гідрохлорид (22 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (22,5 мг), N,N-диметилформамід (2,2 мл), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (31,9 мг) і триетиламін (0,0928 мл).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 2,15 (6H, c), 2,19 (3H, c), 2,43 (3H, c), 3,01 (2H, д, J=5 Гц), 4,55 (2H, д, J=5 Гц), 6,12 (1H, д, J=16 Гц), 6,36 (1H, д, J=1 Гц), 6,68

(1H, м), 6,96 (1H, д, J=8 Гц), 7,18 (2H, м), 7,74 (2H, м), 8,16 (1H, д, J=3 Гц), 8,30 (1H, c), 8,70 (1H, т, J=5 Гц), 9,30 (1H, ш c), 11,03 (1H, ш c).

Приклад 18



Одержання 6-[(1E)-3-аміно-1-пропен-1-іл]-N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

(i) Одержання трет-бутил (2E)-5-[5-аміно-6-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)піримідин-4-іл]-2-пентен-4-ін-1-ілкарбамату

6-Йод-N4-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}піримідин-4,5-діаміну гідройодид (500 мг) розчиняли в змішаному розчиннику ацетонітрил (14,8 мл)/триетиламін (11,0 мл), і послідовно додавали трет-бутил (2E)-2-пентен-4-ін-1-ілкарбамат (194 мг), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II) (31,3 мг) і йодид міді (I) (10,2 мг). Вказану в заголовку сполуку (199 мг) одержували як порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 9 (iv).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,46 (9H, c), 2,20 (3H, c), 2,52 (3H, c), 3,85 (2H, м), 4,22 (2H, ш c), 5,02 (1H, ш c), 5,84 (1H, д, J=16 Гц), 6,29 (1H, м), 6,84 (1H, д, J=9 Гц), 7,0-7,5 (5H, м), 8,19 (1H, д, J=2 Гц), 8,26 (1H, c).

(ii) Одержання трет-бутил (2E)-3-[4-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]-2-пропенілкарбамату

Вказану в заголовку сполуку (66 мг) одержували як порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 9 (v) використовуючи трет-бутил (2E)-5-[5-аміно-6-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)піримідин-4-іл]-2-пентен-4-ін-1-ілкарбамат (195 мг) і йодид міді (I) (7,63 мг).

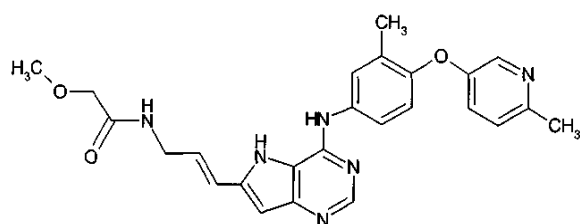
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, c), 2,12 (3H, c), 2,49 (3H, c), 3,82 (2H, ш c), 5,53 (1H, ш c), 6,00 (1H, д, J=16 Гц), 6,36 (1H, м), 6,77 (1H, д, J=9 Гц), 7,0-7,5 (4H, м), 8,09 (1H, c), 8,43 (1H, ш c), 8,51 (1H, ш c), 11,00 (1H, ш c).

(iii) Одержання 6-[(1E)-3-аміно-1-пропен-1-іл]-N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

Вказану в заголовку сполуку (41 мг) одержували як порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 14 (iii) використовуючи трет-бутил (2E)-3-[4-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]-2-пропенілкарбамат (65 мг), 2N хлорводневу кислоту (0,755 мл) і тетрагідрофуран (0,755 мл).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 2,17 (3H, c), 2,42 (3H, c), 3,41 (2H, м), 6,40 (1H, c), 6,62 (2H, м), 6,96 (1H, д, J=8 Гц), 7,17 (2H, м), 7,95 (2H, м), 8,16 (1H, д, J=3 Гц), 8,28 (1H, c), 10,09 (1H, ш c), 12,43 (1H, ш c).

Приклад 19

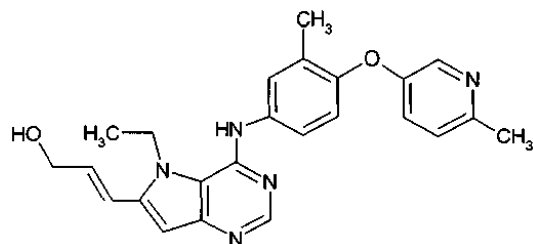


Одержання 2-метокси-N-((2E)-3-[4-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]-2-пропеніл)ацетаміду

Вказану в заголовку сполуку (15 мг) одержували за реакцією подібною описаній в Прикладі 11 використовуючи 6-((1E)-3-амінопропен-1-іл)-N-(3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-амін (50 мг), метоксиоцтову кислоту (0,0119 мл), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (26,2 мг), N,N-диметилформамід (2,56 мл), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (37,2 мг) і триетиламін (0,090 мл).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,20 (3H, c), 2,43 (3H, c), 3,36 (3H, c), 3,88 (2H, c), 3,97 (2H, т, $J=5$ Гц), 6,32 (1H, м), 6,49 (1H, д, $J=1$ Гц), 6,56 (1H, д, $J=17$ Гц), 6,97 (1H, д, $J=9$ Гц), 7,19 (2H, м), 7,75 (2H, м), 8,15 (1H, д, $J=2$ Гц), 8,24 (1H, т, $J=5$ Гц), 8,29 (1H, c), 9,04 (1H, ш c), 11,33 (1H, ш c).

Приклад 20



Одержання (2E)-3-[5-етил-4-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]-2-пропен-1-олу

(i) Одержання 4-йод-6-феноксипіримідин-5-аміну

4,6-Дійодпіримідин-5-амін (2,2 г) розчиняли в 1-метил-2-піролідоні (11,5 мл), додавали фенол (656 мг) і карбонат калію (964 мг) і суміш перемішували при 100°C протягом 16 г. Після охолодження до кімнатної температури, суміш розводили етилацетатом (200 мл) і промивали послідовно водою (100 мл) і насиченим розсолем (100 мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=80:20→20:80) одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,0 г) як масло.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 4,34 (2H, ш c), 7,1-7,5 (5H, м), 7,87 (1H, c).

(ii) Одержання 4-((3E)-5-[[трет-бутил (диметил)силіл]окси]-3-пентен-1-ініл)-6-феноксипіримідин-5-аміну

4-Йод-6-феноксипіримідин-5-амін (1,0 г) розчиняли в змішаному розчиннику ацетонітрил (53

мл)/триетиламін (39 мл), і послідовно додавали трет-бутил(диметил)[(2E)-2-пентен-4-інілокси]силан (753 мг), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II) (112 мг) і йодид міді (I) (36,5 мг). Вказану в заголовку сполуку (1,07 г) одержували як кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 9 (iv).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,09 (6H, c), 0,93 (9H, c), 4,32 (2H, м), 4,42 (2H, ш c), 6,08 (1H, дт, $J=16$ Гц, 3 Гц), 6,48 (1H, дт, $J=16$ Гц, 4 Гц), 7,1-7,5 (5H, м), 8,11 (1H, c).

(iii) Одержання 6-((1E)-3-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-пропеніл)-4-феноксипіримідин-5H-піроло[3,2-d]піримідину

Вказану в заголовку сполуку (409 мг) одержували як порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 9 (v) використовуючи 4-((3E)-5-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-3-пентен-1-ініл)-6-феноксипіримідин-5-амін (950 мг) і йодид міді (I) (47,4 мг).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,12 (6H, c), 0,95 (9H, c), 4,39 (2H, м), 6,44 (1H, дт, $J=16$ Гц, 4 Гц), 6,67 (2H, м), 7,1-7,5 (5H, м), 8,48 (1H, c), 9,07 (1H, ш c).

(iv) Одержання 6-((1E)-3-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-пропеніл)-5-етил-4-феноксипіримідин-5H-піроло[3,2-d]піримідину

6-((1E)-3-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси]-1-пропеніл)-4-феноксипіримідин-5H-піроло[3,2-d]піримідин (100 мг) розчиняли в N,N-диметилформаміді (0,786 мл), додавали карбонат цезію (102,6 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Додавали йодетан (0,0231 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г і при 40°C протягом 4 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розводили етилацетатом (50 мл) і промивали послідовно водою (30 мл) і насиченим розсолем (30 мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=80:20→50:50) одержуючи вказану в заголовку сполуку (79 мг) як масло.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,14 (6H, c), 0,97 (9H, c), 1,44 (3H, т, $J=7$ Гц), 4,44 (2H, м), 4,52 (2H, к, $J=7$ Гц), 6,58 (1H, дт, $J=15$ Гц, 4 Гц), 6,74 (1H, c), 6,78 (1H, м), 7,2-7,5 (5H, м), 8,41 (1H, c).

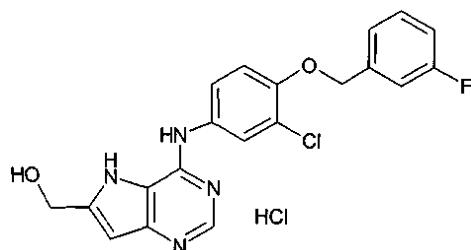
(v) Одержання (2E)-3-[5-етил-4-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]-2-пропен-1-олу

Суміш 6-((1E)-3-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-пропеніл)-5-етил-4-феноксипіримідин-5H-піроло[3,2-d]піримідину (78 мг), 3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]аніліну (61,2 мг), гідрохлорид піридину (26 мг) і фенолу (122 мг) перемішували при нагріванні при 120°C протягом 16 г. Після охолодження до кімнатної температури, суміш розводили дихлорметаном (30 мл), і промивали насиченим водним гідрокарбонатом натрію (20 мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (елюент, етилацетат:метанол=100:0→80:20) одержуючи вказану в заголовку сполуку (32 мг) як порошок.

155

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,46 (3H, т, $J=7$ Гц), 2,24 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,31 (2H, к, $J=7$ Гц), 4,42 (1H, дд, $J=5$ Гц, 2 Гц), 6,54 (1H, дт, $J=15$ Гц, 5 Гц), 6,66 (1H, с), 6,70 (1H, д, $J=15$ Гц), 6,88 (1H, д, $J=8$ Гц), 7,0-7,4 (4H, м), 8,20 (1H, д, $J=2$ Гц), 8,46 (1H, с).

Приклад 21



Одержання [4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]метанолу гідрохлориду

(i) Одержання 3-(5-аміно-6-феноксипіримідин-4-іл)-2-пропін-1-олу

4-Йод-6-феноксипіримідин-5-амін (3,0 г) розчиняли в змішаному розчиннику ацетонітрил (159 мл)/триетиламін (117 мл), і послідовно додавали 2-пропін-1-ол (0,669 мл), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II) (336 мг) і йодид міді (I) (109,5 мг). Вказану в заголовку сполуку (2,02 г) одержували як кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 9 (iv).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 3,53 (1H, ш с), 4,52 (2H, ш с), 4,63 (2H, ш с), 7,1-7,5 (5H, м), 8,09 (1H, с).

(ii) Одержання (4-фенокси-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл)метанолу

Вказану в заголовку сполуку (1,31 г) одержували як кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 9 (v) використовуючи 3-(5-аміно-6-феноксипіримідин-4-іл)-2-пропін-1-ол (1,98 г) і йодид міді (I) (156 мг).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4,67 (2H, д, $J=5$ Гц), 5,45 (1H, т, $J=5$ Гц), 6,50 (1H, с), 7,2-7,5 (5H, м), 8,26 (1H, с), 12,15 (1H, ш с).

(iii) Одержання [4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]метанолу гідрохлорид

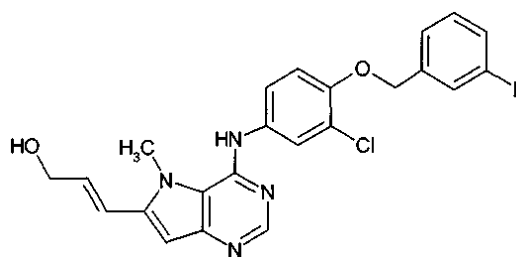
Вказану в заголовку сполуку (142 мг) одержували як кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 1 використовуючи (4-фенокси-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл)метанол (100 мг), 3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)анілін (156 мг), гідрохлориду піридину (56,7 мг) і 1-метил-2-піролідон (0,828 мл).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4,76 (2H, с), 5,27 (2H, с), 6,50 (1H, д, $J=2$ Гц), 7,1-7,6 (5H, м), 7,73 (1H, дд, $J=3$ Гц, 9 Гц), 8,12 (1H, д, $J=3$ Гц), 8,77 (1H, с), 11,50 (1H, ш с).

Приклад 22

91508

156



Одержання (2E)-3-[4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-5-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]-2-пропен-1-олу

(i) Одержання (2E)-5-(5-аміно-6-феноксипіримідин-4-іл)-2-пентен-4-ін-1-олу

4-Йод-6-феноксипіримідин-5-амін (3,5 г) розчиняли в змішаному розчиннику ацетонітрил (185 мл)/триетиламін (136 мл), і послідовно додавали 2-пентен-4-ін-1-ол (1,1 г), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II) (392 мг) і йодид міді (I) (127 мг). Вказану в заголовку сполуку (1,79 г) одержували як порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 9 (iv).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 2,48 (1H, ш с), 4,33 (2H, дд, $J=5$ Гц, 2 Гц), 4,45 (2H, ш с), 6,12 (1H, дт, $J=2$ Гц, 16 Гц), 6,54 (1H, дт, $J=16$ Гц, 5 Гц), 7,1-7,5 (5H, м), 8,11 (1H, с).

(ii) Одержання (2E)-3-(4-фенокси-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл)-2-пропен-1-олу

Вказану в заголовку сполуку (1,25 г) одержували як кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 9 (v) використовуючи (2E)-5-(5-аміно-6-феноксипіримідин-4-іл)-2-пентен-4-ін-1-ол (1,7 г) і йодид міді (I) (268 мг).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 2,38 (1H, ш с), 4,41 (2H, д, $J=4$ Гц), 6,58 (1H, дт, $J=3$ Гц, 16 Гц), 6,66 (1H, с), 6,75 (1H, д, $J=16$ Гц), 7,2-7,5 (5H, м), 8,48 (1H, с), 9,73 (1H, ш с).

(iii) Одержання (2E)-3-(4-фенокси-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл)-2-пропенілбензоату

(2E)-3-(4-Фенокси-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл)-2-пропен-1-ол (1,0 г) суспендували в тетрагідрофурані (20 мл), і послідовно додавали при охолодженні льодом триетиламін (0,651 мл) і бензоїлхлорид (0,86 мл). Суміш перемішували при охолодженні льодом 2 г, розводили етилацетатом (200 мл) і промивали водою (50 мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=80:20→0:100) одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,08 г) як кристали.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 5,03 (2H, д, $J=6$ Гц), 6,52 (1H, м), 6,72 (1H, дт, $J=16$ Гц, 2 Гц), 6,80 (1H, д, $J=16$ Гц), 7,1-7,7 (8H, м), 8,08 (2H, м), 8,50 (1H, с), 9,27 (1H, ш с).

(iv) Одержання (2E)-3-(5-метил-4-фенокси-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл)-2-пропенілбензоату

(2E)-3-(4-Фенокси-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл)-2-пропенілбензоат (500 мг) розчиняли в N,N-диметилформаміді (4 мл), і послідовно додавали карбонат калію (279 мг) і йодметан (0,1 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4 г, до реакційної суміші додавали воду (30 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (100 мл),

сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=80:20→50:50) одержуючи вказану в заголовку сполуку (301 мг) як кристали.

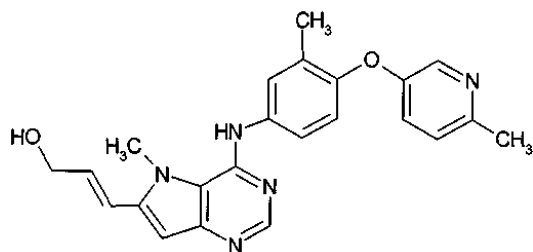
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 4,14 (3H, с), 5,08 (2H, дд, J=6 Гц, 1 Гц), 6,66 (1H, м), 6,84 (1H, с), 6,85 (1H, д, J=16 Гц), 7,2-7,7 (8H, м), 8,10 (2H, д, J=9 Гц), 8,42 (1H, с).

(v) Одержання (2E)-3-[4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-5-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]-2-пропен-1-олу

Суміш (2E)-3-(5-метил-4-фенокси-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл)-2-пропенілбензоату (100 мг), 3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)аніліну (130 мг), гідрохлориду піридину (36 мг) і 1-метил-2-піролідону (0,518 мл) перемішували при нагріванні при 140°C протягом 4 г. Після охолодження до кімнатної температури, до реакційної суміші додавали водний гідрокарбонат натрію (20 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (100 мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в тетрагідрофурани (0,518 мл)/етанол (0,518 мл), додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (0,518 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Додавали тетрагідрофурани/етилацетат (1:1, 50 мл) і насичений розсіл (30 мл) і суміш екстрагували. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (елюент, етилацетат:метанол=100:0→85:15) одержуючи вказану в заголовку сполуку (45 мг) як кристали.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 4,00 (3H, с), 4,21 (2H, т, J=4 Гц), 5,07 (1H, т, J=5 Гц), 5,23 (2H, с), 6,58 (1H, м), 6,68 (1H, с), 6,80 (1H, д, J=16 Гц), 7,1-7,8 (7H, м), 8,21 (1H, с), 8,49 (1H, ш с).

Приклад 23



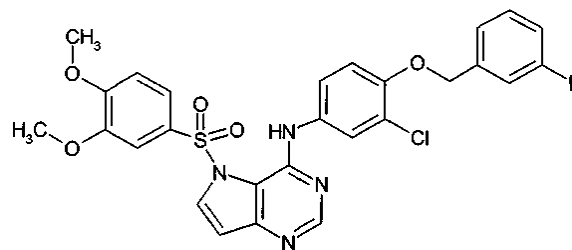
Одержання (2E)-3-[5-метил-4-((3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]-2-пропен-1-олу

Вказану в заголовку сполуку (60 мг) одержували як кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 22 (v) використовуючи (2E)-3-(5-метил-4-фенокси-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл)-2-пропенілбензоат (100 мг), 3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)анілін (111 мг), гідрохлорид піридину (36 мг) і 1-метил-2-піролідон (0,518 мл).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 2,16 (3H, с), 2,43 (3H, с), 4,02 (3H, с), 4,22 (2H, ш с), 5,07 (1H, т, J=5 Гц), 6,60 (1H, м), 6,69 (1H, с), 6,80 (1H, д, J=16 Гц), 6,93 (1H,

д, J=9 Гц), 7,1-7,6 (5H, м), 8,16 (1H, д, J=2 Гц), 8,23 (1H, с), 8,54 (1H, ш с).

Приклад 24



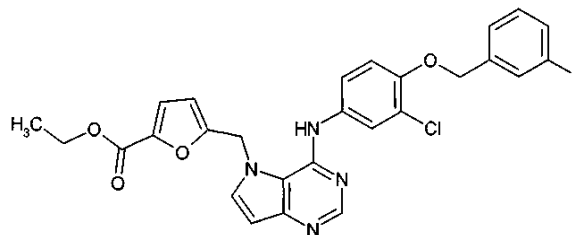
Одержання

N-{3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл}-5-[(3,4-диметоксифеніл)сульфоніл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

N-{3-Хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну гідрохлорид (150 мг) розчиняли в N,N-диметилформаміді (1,5 мл), і послідовно додавали при охолодженні льодом карбонат калію (102 мг) і (3,4-диметоксифеніл)сульфонілхлорид (96,9 мг). Суміш перемішували при охолодженні льодом 2 г і при кімнатній температурі протягом 1 г. Суміш розводили етилацетатом (50 мл) і двічі промивали водою (30 мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=80:20→0:100) одержуючи вказану в заголовку сполуку (95 мг) як порошок.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,68 (3H, с), 3,86 (3H, с), 5,16 (2H, с), 6,76 (1H, д, J=4 Гц), 6,82 (1H, д, J=9 Гц), 6,97 (1H, д, J=9 Гц), 7,02 (1H, м), 7,1-7,4 (5H, м), 7,55 (1H, дд, J=9 Гц, 3 Гц), 7,79 (1H, д, J=4 Гц), 7,94 (1H, д, J=3 Гц), 8,52 (1H, с), 9,39 (1H, ш с).

Приклад 25



Одержання етил 5-[[4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]метил]-2-фуроату

(i) Одержання етил 5-[(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)метил]-2-фуроату

До суспензії 4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідину (500 мг) в N,N-диметилформаміді (6,5 мл) при охолодженні льодом додавали карбонат калію (541 мг), і суміш перемішували протягом 15 хв. нагріваючи до кімнатної температури. До реакційної суміші додавали етил 5-(хлорметил)-2-фуроат (737 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Реакційну суміш розводили водою (20 мл), і екстрагували змішаним розчинником (40 мл×3) етилацетат/тетрагідрофурани (1/1). Органічний шар промивали насиченим розсолем

(20 мл×3) і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (силікагель, елюент:гексан/етилацетат=80/20→10/90). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (825 мг) як блідо-жовту тверду речовину.

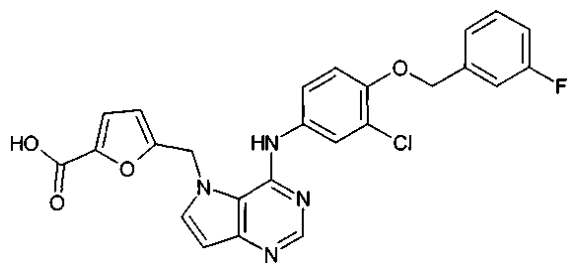
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,37 (3H, т, J=7,2 Гц), 4,36 (2H, к, J=7,2 Гц), 5,75 (2H, с), 6,30 (1H, ддд, J=0,9, 2,1, 2,7 Гц), 6,80 (1H, т, J=3,9 Гц), 7,10 (1H, т, J=3,3 Гц), 7,63 (1H, дд, J=2,7, 3,3 Гц), 8,73 (1H, д, J=3,9 Гц).

(ii) Одержання етил 5-[[4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]метил]-2-фуроату

До розчину етил 5-[[4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]метил]-2-фуроату (200 мг) в 1-метил-2-піролідоні (1,3 мл) додавали 3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)анілін (247 мг), і суміш нагрівали при 140°C і перемішували 2 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, розводили 5% водним розчином гідрокарбонату натрію (20 мл) і екстрагували етилацетатом (20 мл×3). Органічний шар промивали насиченим розсолом і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (силікагель, елюент:етилацетат/метанол=10/0→8/2). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (307 мг) як блідо-жовту тверду речовину.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,34 (3H, т, J=7,2 Гц), 4,38 (2H, к, J=7,2 Гц), 5,14 (2H, с), 5,49 (2H, с), 6,45 (1H, д, J=3,4 Гц), 6,63 (1H, д, J=3,0 Гц), 6,94 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,03 (1H, д, J=9,6 Гц), 7,26-7,38 (6H, м), 7,43 (1H, дд, J=2,6, 8,8 Гц), 7,65 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,50 (1H, с).

Приклад 26



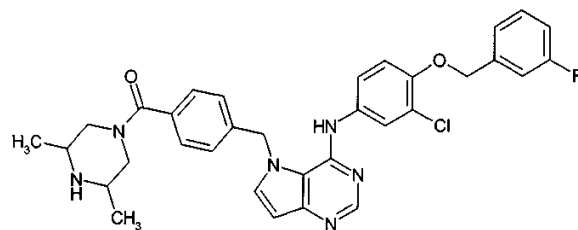
Одержання 5-[[4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]метил]-2-фуранкарбонової кислоти

До розчину етил 5-[[4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]метил]-2-фуроату (280 мг) в змішаному розчиннику тетрагідрофуран (1,34 мл) і етанол (1,34 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,34 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 г. До реакційної суміші додавали 1N хлорводневу кислоту (1,34 мл) і воду (10 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Одержаний осад зби-

рали фільтруванням, промивали водою (10 мл×3) і діізопропіловим етером (10 мл×3) і сушили при пониженому тиску (80°C) одержуючи вказану в заголовку сполуку (178 мг) як білий порошок.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 5,24 (2H, с), 5,89 (2H, с), 6,37 (1H, д, J=3,3 Гц), 6,54 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,10 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,21 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,32 (2H, т, J=6,6 Гц), 7,48 (2H, т, J=8,1 Гц), 7,73 (2H, д, J=9,6 Гц), 8,29 (1H, с), 8,57 (1H, ш с).

Приклад 27



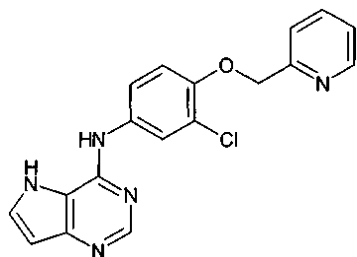
Одержання N-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)-5-((4-((цис-3,5-диметилпіперазин-1-іл)карбоніл)бензил)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

До розчину 4-[[4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]метил]бензойної кислоти (120 мг) в N,N-диметилформаміді (2,4 мл) додавали цис-2,6-диметилпіперазин (95 мг) і 1H-1,2,3-бензотриазол-1-ол (65 мг), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. Додавали

N-[[3-(диметиламіно)пропіл]-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид (92 мг) і триетиламін (0,2 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 г. Реакційну суміш розводили водою (20 мл) і екстрагували етилацетатом (25 мл×3). Органічний шар промивали насиченим розсолом (20 мл×3) і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (основний силікагель, елюент:етилацетат/метанол=10/0→9/1). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. Хлороформ/діізопропіловий етер (3/7) до залишку додавали і одержаний осад збирали фільтруванням і сушили при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (85 мг) як білі кристали.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,13 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,66 (4H, ш с), 2,69 (2H, ш), 3,41 (1H, шд, J=6,6 Гц), 4,60 (1H, шд, J=13,5 Гц), 5,08 (2H, с), 5,56 (2H, с), 6,28 (1H, с), 6,68 (1H, дд, J=2,1, 5,4 Гц), 6,82 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,00 (2H, дт, J=2,1, 8,7 Гц), 7,15-7,21 (4H, м), 7,25 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,30-7,38 (4H, м), 7,48 (2H, д, J=8,4 Гц), 8,48 (1H, с).

Приклад 28

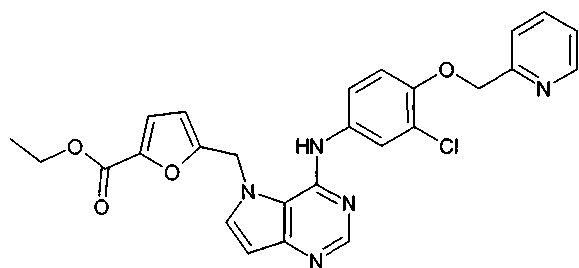


Одержання N-[3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)феніл]-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-4-аміну

До розчину 4-хлор-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідину (63 мг) в 1-метил-2-піролідоні (0,8 мл), додавали 3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)анілін (149 мг), і суміш нагрівали при 140°C і перемішували 2 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, розводили 5% водним розчином гідрокарбонату натрію (20 мл) і екстрагували змішаним розчинником (25 мл×3) етилацетат/тетрагідрофуран (1/1). Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (основний силікагель, елюент:етилацетат/метанол=10/0→8/2). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали Хлороформ/діізопропіловий етер (1/9) і одержаний осад збирали фільтруванням і сушили при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (112 мг) як білдожовтий кристалічний порошок.

¹Н-ЯМР (DMSO-*d*₆) δ 5,27 (2H, с), 6,48 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,25 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,37 (1H, дд, J=5,1, 7,5 Гц), 7,55-7,60 (2H, м), 7,66 (1H, с), 7,89 (1H, т, J=7,5 Гц), 8,20 (1H, дд, J=1,5, 2,4 Гц), 8,35 (1H, д, J=1,5 Гц), 8,60 (1H, дд, J=0,6, 4,8 Гц), 9,25 (1H, с), 12,78 (1H, с).

Приклад 29



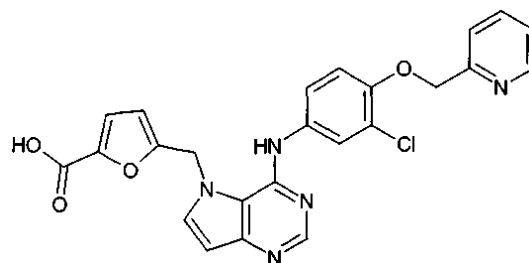
Одержання етил 5-[(4-{[3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)феніл]аміно}-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-5-іл)метил]-2-фуроату

До розчину етил 5-[(4-хлор-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-5-іл)метил]-2-фуроату (300 мг) в 1-метил-2-піролідоні (2,0 мл) додавали 3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)анілін (360 мг), і суміш нагрівали при 140°C і перемішували 1,5 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, розводили 5% водним розчином гідрокарбонату натрію (30 мл) і екстрагували змішаним розчинником (45 мл×3) етилацетат/тетрагідрофуран (1/1). Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним

сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (основний силікагель, елюент:етилацетат/метанол=10/0→8/2). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали хлороформ/діізопропіловий етер (1/9) і одержаний осад збирали фільтруванням і сушили при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (440 мг) як білдожовтий кристалічний порошок.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ 1,37 (3H, т, J=7,2 Гц), 4,36 (2H, к, J=7,2 Гц), 5,33 (2H, с), 5,91 (2H, с), 6,39 (1H, д, J=3,4 Гц), 6,57 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,12 (1H, д, J=3,4 Гц), 7,23 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,43 (1H, дд, J=4,8, 7,8 Гц), 7,50 (1H, дд, J=2,2, 9,2 Гц), 7,61 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,75 (2H, с), 7,90 (1H, дт, J=1,2, 7,8 Гц), 8,14 (1H, д, J=4,8 Гц), 8,30 (1H, с), 8,55 (1H, ш с).

Приклад 30

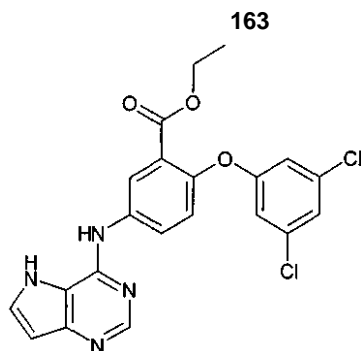


Одержання 5-[(4-{[3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)феніл]аміно}-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-5-іл)метил]-2-фурокрбонОВОї кислоти

До розчину етил 5-[(4-{[3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)феніл]аміно}-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-5-іл)метил]-2-фуроату (440 мг) в змішаному розчиннику тетрагідрофуран (2,0 мл) і етанол (2,0 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,0 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г. До реакційної суміші додавали 1N хлорводневу кислоту (2,0 мл) і воду (25 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Одержаний осад збирали фільтруванням, промивали водою (10 мл×3) і діізопропіловим етером (10 мл×3) і сушили при пониженому тиску (80°C) одержуючи вказану в заголовку сполуку (310 мг) як білий кристалічний порошок.

¹Н-ЯМР (DMSO-*d*₆) δ 5,27 (2H, с), 5,88 (2H, с), 6,35 (1H, д, J=3,4 Гц), 6,53 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,08 (1H, д, J=3,4 Гц), 7,20 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,37 (1H, дд, J=4,8, 7,8 Гц), 7,47 (1H, дд, J=2,2, 9,2 Гц), 7,58 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,73 (2H, с), 7,88 (1H, т, J=1,2, 7,8 Гц), 8,27 (1H, с), 8,53 (1H, ш с), 8,59 (1H, д, J=4,8 Гц).

Приклад 31

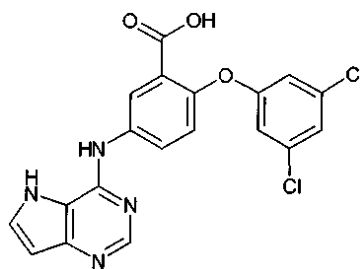


Одержання етил 2-(3,5-дихлорфенокси)-5-(5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іламіно)бензоату

До розчину 4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідину (61 мг) в 1-метил-2-піролідоні (0,8 мл), додавали етил 5-аміно-2-(3,5-дихлорфенокси)бензоат (186 мг), і суміш нагрівали при 140°C і перемішували 2,5 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, розводили 5% водним розчином гідрокарбонату натрію (20 мл) і екстрагували змішаним розчинником (25 мл×3) етилацетат/тетрагідрофуран (1/1). Органічний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (основний силікагель, елюент:гексан/етилацетат=8/2→0/10). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали етилацетат і одержаний осад збирали фільтруванням і сушили при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (149 мг) як блідо-жовтий кристалічний порошок.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,10 (3H, т, J=7,2 Гц), 4,18 (2H, к, J=7,2 Гц), 6,52 (1H, д, J=2,8 Гц), 6,90 (2H, т, J=3,0 Гц), 7,28 (1H, дд, J=1,8, 2,8 Гц), 7,33 (1H, дд, J=8,8 Гц), 7,71 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,36 (2H, д, J=8,8 Гц), 8,39 (1H, д, J=1,8 Гц), 9,60 (1H, с), 11,15 (1H, с).

Приклад 32



Одержання 2-(3,5-дихлорфенокси)-5-(5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іламіно)бензойної кислоти

До розчину етил 2-(3,5-дихлорфенокси)-5-(5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іламіно)бензоату (100 мг) в змішаному розчиннику тетрагідрофуран (0,68 мл) і етанол (0,68 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (0,68 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. До реакційної суміші додавали 1N хлорводневу кислоту (0,68 мл) і воду (5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Одержаний осад збирали фільтруванням, промивали водою (10 мл×3) і діізопропіловим етером (10 мл×3) і су-

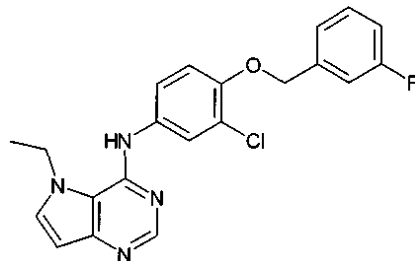
91508

164

шили при пониженому тиску (80°C) одержуючи вказану в заголовку сполуку (76 мг) як білий кристалічний порошок.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 6,52 (1H, д, J=1,2 Гц), 6,90 (2H, т, J=1,2 Гц), 7,28 (2H, дт, J=3,0, 5,1 Гц), 7,71 (1H, т, J=2,7 Гц), 8,29 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 8,37 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,40 (1H, д, J=1,2 Гц), 9,59 (1H, с), 11,18 (1H, ш с).

Приклад 33



Одержання N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5-етил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

(i) Одержання 4-хлор-5-етил-5H-піроло[3,2-d]піримідину

До суспензії 4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідину (200 мг) в N,N-диметилформаміді (1,3 мл) додавали карбонат калію (269 мг) при охолодженні льодом, і суміш перемішували нагріваючи до кімнатної температури 15 хв. До реакційної суміші додавали йодетан (305 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. Реакційну суміш розводили водою (20 мл) і екстрагували етилацетатом (30 мл×3). Органічний шар промивали насиченим розсолем (20 мл×3) і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (силікагель, елюент:гексан/етилацетат=80/20→10/90). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (187 мг) як блідо-жовту тверду речовину.

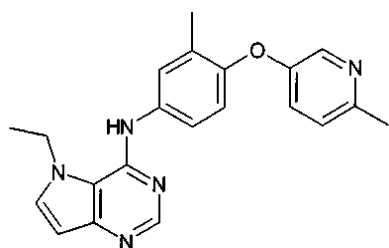
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,52 (3H, т, J=7,2 Гц), 4,55 (2H, к, J=7,2 Гц), 6,73 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,51 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,70 (1H, с).

(ii) Одержання N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5-етил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

До розчину 4-хлор-5-етил-5H-піроло[3,2-d]піримідину (85 мг) в 1-метил-2-піролідоні (0,94 мл) додавали 3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]анілін (177 мг). Вказану в заголовку сполуку (98 мг) одержували як блідо-фіолетовий кристалічний порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 29.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,56 (3H, т, J=7,4 Гц), 4,33 (2H, к, J=7,4 Гц), 5,15 (2H, с), 6,51 (1H, ш с), 6,58 (1H, д, J=3,0 Гц), 6,72 (2H, с), 6,95 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,02 (1H, м), 7,21 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,25 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,33-7,40 (2H, м), 7,60 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,49 (1H, ш с).

Приклад 34

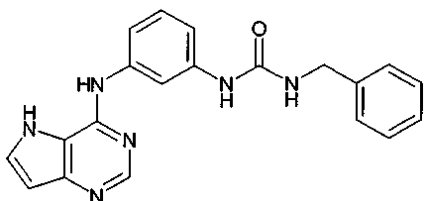


Одержання 5-етил-N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

До розчину 4-хлор-5-етил-5Н-піроло[3,2-d]піримідину (85 мг) в 1-метил-2-піролідоні (0,94 мл) додавали 3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]анілін (150 мг). Вказану в заголовку сполуку (67 мг) одержували як білий кристалічний порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 29.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,57 (3H, т, J=7,4 Гц), 2,25 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,35 (2H, к, J=7,4 Гц), 6,58 (1H, д, J=3,0 Гц), 6,67 (1H, ш с), 6,89 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,08 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,13 (1H, дд, J=3,0, 8,7 Гц), 7,25 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,34 (1H, дд, J=2,6, 8,7 Гц), 7,42 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,23 (1H, д, 1H, J=2,5 Гц), 8,50 (1H, с).

Приклад 35

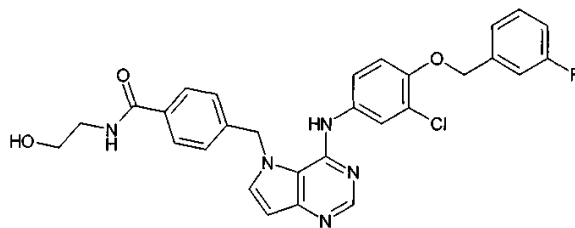


Одержання N-бензил-N'-[3-(5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл]сечовини

До розчину 4-хлор-5Н-піроло[3,2-d]піримідину (100 мг) в 1-метил-2-піролідоні (1,3 мл), додавали N-(3-амінофеніл)-N'-бензилсечовину (220 мг) і суміш нагрівали при 140°C і перемішували 1,5 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, розводили 5% водним розчином гідрокарбонату натрію (20 мл) і екстрагували змішаним розчинником (30 мл×3) етилацетат/тетрагідрофуран (1/1). Органічний шар промивали насиченим розсолом і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (основний силікагель, елюент: етилацетат/метанол=100/0→85/15). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали етилацетат і одержаний осад збирали фільтруванням і сушили при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (97 мг) як блідо-жовтий кристалічний порошок.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 4,32 (2H, д, J=5,8 Гц), 6,47 (1H, с), 6,63 (1H, т, J=5,8 Гц), 7,02 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,16-7,32 (6H, м), 7,62 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,98 (1H, с), 8,33 (1H, с), 8,63 (1H, с), 9,15 (1H, с), 11,22 (1H, с).

Приклад 36

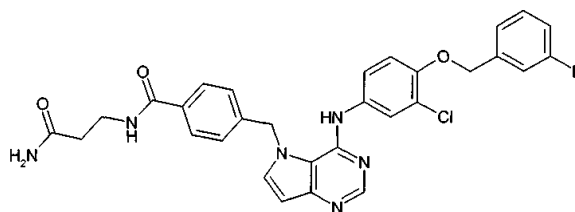


Одержання 4-{[4-({3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]метил}-N-(2-гідроксиетил)бензаміду

До розчину 4-{[4-({3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]метил}бензойної кислоти (126 мг) в N,N-диметилформаміді (1,2 мл) додавали гідрохлорид N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N'-етилкарбодіаміду (72 мг) і 1-гідроксипіролідін-2,5-діон (43 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. До цієї реакційної суміші по краплям додавали розчин 2-аміноетанолу (23 мг) в змішаному розчиннику N,N-диметилформамід (1,2 мл) і 10% водний гідрокарбонат натрію (1,2 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 г. Реакційну суміш розводили водою (25 мл) і екстрагували етилацетатом (25 мл×3). Органічний шар промивали насиченим розсолом (25 мл×3) і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (основний силікагель, елюент: етилацетат/метанол=10/0→8/2). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали хлороформ /діізопропіловий етер (1/4) і одержаний осад збирали фільтруванням і сушили при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (105 мг) як білий кристалічний порошок.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 3,27 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,41-3,48 (2H, м), 4,68 (1H, т, J=5,9 Гц), 5,21 (2H, с), 5,84 (2H, с), 6,56 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,06 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,08 (2H, т, J=7,5 Гц), 7,27-7,35 (3H, м), 7,46 (1H, дт, J=5,8, 8,1 Гц), 7,64 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,73 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,82 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,27 (2H, с), 8,33 (1H, т, J=5,4 Гц).

Приклад 37



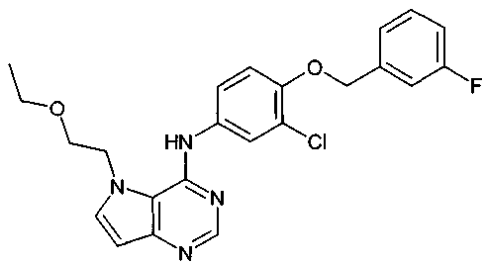
Одержання N-(3-аміно-3-оксопропіл)-4-{[4-({3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]метил}бензаміду

Вказану в заголовку сполуку (83 мг) одержували як білий кристалічний порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 27 використовуючи 4-{[4-({3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]метил}бензойну

кислоту (120 мг) і β-аланінамід у гідрохлорид (45 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,29 (1H, т, J=7,2 Гц), 3,37-3,42 (4H, м), 5,21 (2H, с), 5,83 (2H, с), 6,56 (1H, д, J=3,3 Гц), 6,80 (1H, ш с), 7,06 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,18 (2H, т, J=9,0 Гц), 7,29-7,34 (4H, м), 7,46 (1H, дт, J=5,8, 7,9 Гц), 7,63 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,71 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,81 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,26 (1H, д, J=3,3 Гц), 8,40 (1H, т, J=5,7 Гц).

Приклад 38



Одержання N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5-(2-етоксиетил)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну

(i) Одержання 4-хлор-5-(2-етоксиетил)-5Н-піроло[3,2-д]піримідину

До суспензії 4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідину (500 мг) в N,N-диметилформаміді (4,5 мл) додавали карбонат цезію (1324 мг) при охолодженні льодом, і суміш перемішували нагрівуючи до кімнатної температури 15 хв. До реакційної суміші додавали 1-бром-2-етоксиетан (1016 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 г. Реакційну суміш розводили водою (100 мл) і екстрагували етилацетатом (120 мл×3). Органічний шар промивали насиченим розсолем (100 мл×3) і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (силікагель, елюент:гексан/етилацетат=85/15→20/80). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (697 мг) як блідо-жовте масло.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,13 (3H, т, J=6,9 Гц), 3,43 (2H, к, J=6,9 Гц), 3,78 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,67 (2H, т, J=5,1 Гц), 6,71 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,59 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,70 (1H, с).

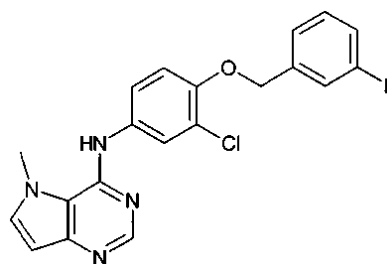
(ii) Одержання N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5-(2-етоксиетил)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну

До розчину 4-хлор-5-(2-етоксиетил)-5Н-піроло[3,2-д]піримідину (90 мг) в 1-метил-2-піролідоні (0,7 мл), додавали 3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]анілін (151 мг) і суміш нагрівали при 140°C і перемішували 7 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Реакційну суміш розводили 5% водним розчином гідрокарбонату натрію (20 мл) і екстрагували етилацетатом (25 мл×3). Органічний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (основний силікагель, елю-

ент:етилацетат/метанол=10/0→8/2). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували діізопропіловий етер, збирали фільтруванням і сушили при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (90 мг) як блідо-жовті гольчасті кристали.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,22 (3H, т, J=7,0 Гц), 3,63 (2H, к, J=7,0 Гц), 3,90 (2H, т, J=4,4 Гц), 4,50 (2H, т, J=4,4 Гц), 5,13 (2H, с), 6,61 (1H, д, J=3,2 Гц), 6,94 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,01 (1H, т, J=8,1 Гц), 7,17-7,25 (3H, м), 7,35 (1H, дт, J=5,6, 7,9 Гц), 7,47 (1H, дд, J=1,3, 8,9 Гц), 7,64 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,48 (1H, с), 8,79 (1H, с).

Приклад 39



Одержання N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну

(i) Одержання 4-хлор-5-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідину

До суспензії 4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідину (320 мг) в N,N-диметилформаміді (2,0 мл), додавали карбонат калію (452 мг) при охолодженні льодом, і суміш перемішували нагрівуючи до кімнатної температури 15 хв. До реакційної суміші додавали йодметан (444 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. Реакційну суміш розводили водою (25 мл) і екстрагували етилацетатом (30 мл×3). Органічний шар промивали насиченим розсолем (20 мл×3) і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (силікагель, елюент:гексан/етилацетат=80/20→10/90). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (325 мг) як блідо-жовту тверду речовину.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 4,16 (3H, с), 6,70 (1H, д, J=3,9 Гц), 7,42 (1H, д, J=3,9 Гц), 8,69 (1H, с).

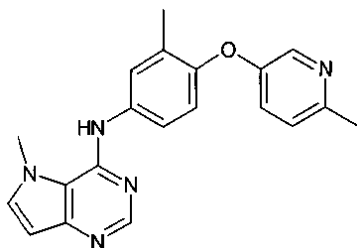
(ii) Одержання N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну

До розчину 4-хлор-5-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідину (100 мг) в 1-метил-2-піролідоні (1,0 мл) додавали 3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]анілін (225 мг) і суміш нагрівали при 140°C і перемішували 1,5 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, розводили 5% водним розчином гідрокарбонату натрію (25 мл) і екстрагували етилацетатом (30 мл×3). Органічний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі

(елюент: гексан/етилацетат=95/5→0/100). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували із змішаного розчинника діізопропіловий етер і хлороформ, збирали фільтруванням і сушили при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (121 мг) як біло-фіолетовий кристалічний порошок.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 4,14 (3H, c), 5,24 (2H, c), 6,42 (1H, д, $J=3,0$ Гц), 7,16-7,23 (2H, м), 7,29-7,34 (2H, м), 7,44-7,56 (3H, м), 7,78 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,24 (1H, c), 8,36 (1H, c).

Приклад 40

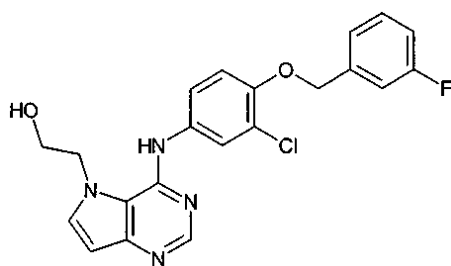


Одержання 5-метил-N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

До розчину 4-хлор-5-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідину (100 мг) в 1-метил-2-піролідоні (1,0 мл) додавали 3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]анілін (192 мг). Вказану в заголовку сполуку (106 мг) одержували як білий кристалічний порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 39 (ii).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 2,17 (3H, c), 2,44 (3H, c), 4,15 (3H, c), 6,43 (1H, дд, $J=0,9$, 3,0 Гц), 6,94 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 7,18 (1H, дд, $J=3,0$, 8,4 Гц), 7,24 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,51 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,56 (1H, д, $J=3,0$ Гц), 8,17 (1H, д, $J=3,0$ Гц), 8,25 (1H, д, $J=0,9$ Гц), 8,40 (1H, c), 8,63 (1H, c).

Приклад 41



Одержання 2-[4-({3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етанолу

(i) Одержання 5-(2-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)етил)-4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідину

До суспензії 4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідину (307 мг) в N,N-диметилформаміді (2,0 мл) додавали карбонат цезію (977 мг) при охолодженні льодом, і суміш перемішували нагріваючи до кімнатної температури 15 хв. До реакційної суміші додавали трет-бутил(2-йодетокси)диметилсилан (839 мг), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Реакційну суміш розводили

водою (20 мл) і екстрагували етилацетатом (30 мл×3). Органічний шар промивали насиченим розсолон (30 мл×3) і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (силікагель, елюент:гексан/етилацетат=85/15→10/90). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (591 мг) як білу тверду речовину.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 0,95 (9H, c), 4,10 (2H, т, $J=5,2$ Гц), 4,76 (2H, т, $J=5,2$ Гц), 6,87 (1H, д, $J=3,0$ Гц), 7,57 (1H, д, $J=3,0$ Гц), 8,85 (1H, c).

(ii) Одержання 2-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етанолу

До розчину 5-(2-{трет-бутил(диметил)силіл}окси)етил)-4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідину (560 мг) в тетрагідрофурані (1,7 мл), додавали тетрабутиламонію фторид (1M тетрагідрофурановий розчин) (2,69 мл) при охолодженні льодом, і суміш перемішували протягом 4 г. Реакційну суміш розводили водою (20 мл) і екстрагували етилацетатом (30 мл×3). Органічний шар промивали насиченим розсолон (30 мл×3) і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (силікагель, елюент:етилацетат/метанол=10/0→9/1). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (391 мг) як білу тверду речовину.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,13 (2H, тд, $J=6,3$, 12,6 Гц), 4,66 (2H, т, $J=6,3$ Гц), 6,72 (1H, д, $J=3,0$ Гц), 7,57 (1H, д, $J=3,0$ Гц), 8,70 (1H, c).

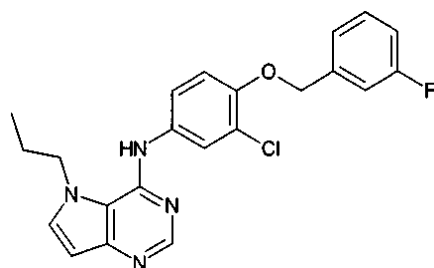
(iii) Одержання 2-[4-({3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етанолу

До розчину 2-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етанолу (130 мг) в 1-метил-2-піролідоні (1,3 мл) додавали 3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]анілін (193 мг) і реакційну суміш перемішували при 120°C протягом 2 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і додавали етилацетат (20 мл). Одержаний осад перекристалізували із змішаного розчинника гексан/метанол (3/7), збирали фільтруванням і сушили при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (206 мг).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 3,86 (2H, т, $J=4,3$ Гц), 4,54 (2H, м), 5,24 (2H, c), 6,23 (1H, ш c), 6,53 (1H, д, $J=3,2$ Гц), 7,18 (1H, дт, $J=2,6$, 8,1 Гц), 7,25 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 7,29-7,34 (2H, м), 7,43-7,51 (2H, м), 7,70 (1H, д, $J=3,2$ Гц), 7,78 (1H, д, $J=2,6$ Гц), 8,37 (1H, ш c), 9,82 (1H, ш c).

Приклад 42

171



Одержання N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5-пропіл-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

(i) Одержання 4-хлор-5-пропіл-5Н-піроло[3,2-d]піримідину

До суспензії 4-хлор-5Н-піроло[3,2-d]піримідину (150 мг) в N,N-диметилформаміді (1,6 мл) додавали карбонат цезію (798 мг) при охолодженні льодом, і суміш перемішували нагріваючи до кімнатної температури 15 хв. До реакційної суміші додавали 1-бромпропан (301 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 г. Реакційну суміш розводили водою (20 мл) і екстрагували етилацетатом (30 мл×3). Органічний шар промивали насиченим розсолем (30 мл×3) і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (силікагель, елюент:гексан/етилацетат=90/10→20/80). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (161 мг) як білу тверду речовину.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 0,96 (3H, т, J=7,5 Гц), 1,86-1,98 (2H, м), 4,44 (2H, т, J=7,5 Гц), 6,73 (1H, т, J=3,3 Гц), 7,48 (1H, д, J=3,3 Гц), 8,70 (1H, с).

(ii) Одержання N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5-пропіл-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

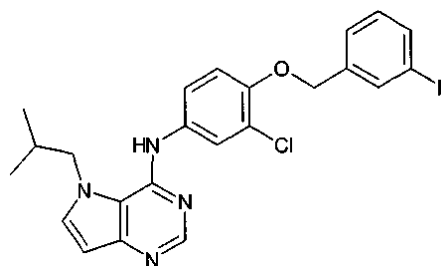
До розчину 4-хлор-5-пропіл-5Н-піроло[3,2-d]піримідину (80 мг) в 1-метил-2-піролідоні (0,8 мл) додавали 3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]анілін (193 мг) і реакційну суміш перемішували при 120°C протягом 2 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, розводили 5% водним розчином гідрокарбонату натрію (25 мл), і екстрагували етилацетатом (30 мл×3). Органічний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (елюент:етилацетат/метанол=100/0→95/5). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали змішаний розчинник діізопропіловий етер і хлороформ. Одержаний осад збирали фільтруванням і сушили при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (96 мг) як біло-рожевий порошок.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 0,85 (3H, т, J=6,0 Гц), 1,81 (2H, к, J=6,9 Гц), 4,42 (2H, т, J=6,9 Гц), 5,18 (2H, с), 6,47 (1H, дд, J=1,8, 3,0 Гц), 7,02 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,06 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,21-7,49 (4H, м), 7,71 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,77 (1H, ш с), 8,07 (1H, ш с), 8,34 (1H, д, J=2,1 Гц).

91508

Приклад 43

172



Одержання

N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5-ізобутил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

(i) Одержання 4-хлор-5-ізобутил-5Н-піроло[3,2-d]піримідину

До суспензії 4-хлор-5Н-піроло[3,2-d]піримідину (150 мг) в N,N-диметилформаміді (1,6 мл) додавали карбонат цезію (478 мг) при охолодженні льодом, і суміш перемішували нагріваючи до кімнатної температури 15 хв. До реакційної суміші додавали 1-бром-2-метилпропан (336 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 19 г. Реакційну суміш розводили водою (20 мл) і екстрагували етилацетатом (30 мл×3). Органічний шар промивали насиченим розсолем (30 мл×3) і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (силікагель, елюент:гексан/етилацетат=90/10→20/80). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (210 мг) як білу тверду речовину.

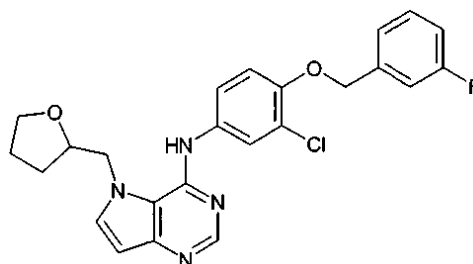
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 0,94 (6H, д, J=6,6 Гц), 2,14-2,27 (1H, м), 4,26 (2H, д, J=7,5 Гц), 6,72 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,46 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,70 (1H, с).

(ii) Одержання N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5-ізобутил-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

Вказану в заголовку сполуку (89 мг) одержували як біло-рожевий порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 42 (ii) використовуючи розчин 4-хлор-5-ізобутил-5Н-піроло[3,2-d]піримідину (90 мг) в 1-метил-2-піролідоні (0,8 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 0,83 (6H, д, J=6,3 Гц), 2,08 (1H, м), 4,24 (2H, д, J=7,5 Гц), 5,17 (2H, с), 6,47 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,02 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,22-7,29 (2H, м), 7,32 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,40 (1H, дт, J=6,0, 8,1 Гц), 7,46 (1H, дд, J=2,7, 9,0 Гц), 7,73 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,79 (1H, с), 8,09 (1H, ш с).

Приклад 44



Одержання N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну

(i) Одержання 4-хлор-5-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-5Н-піроло[3,2-д]піримідину

До суспензії 4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідину (150 мг) в N,N-диметилформаміді (1,0 мл) додавали карбонат цезію (478 мг) при охолодженні льодом, і суміш перемішували нагріваючи до кімнатної температури 15 хв. До реакційної суміші додавали 2-(бромметил)тетрагідрофуран (242 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 26 г. Реакційну суміш розводили водою (20 мл) і екстрагували етилацетатом (30 мл×3). Органічний шар промивали насиченим розсолем (30 мл×3) і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (силікагель, елюент:гексан/етилацетат=90/10→20/80). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (200 мг) як безбарвне масло.

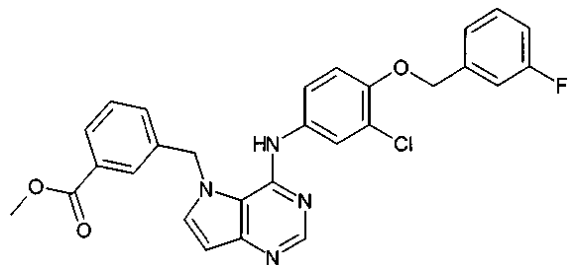
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,47-1,64 (1H, м), 1,85-2,17 (3H, м), 3,75-3,90 (2H, м), 4,18-4,31 (1H, м), 4,42-4,53 (1H, м), 4,71 (1H, дд, J=3,4, 14,6 Гц), 6,74 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,63 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,70 (1H, с).

(ii) Одержання N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну

Вказану в заголовку сполуку (139 мг) одержували як білий порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 42 (ii) використовуючи розчин 4-хлор-5-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин (200 мг) в 1-метил-2-піролідоні (1,6 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,56-1,65 (2H, м), 1,78-1,80 (1H, м), 1,97-2,07 (1H, м), 3,70 (2H, м), 4,17-4,19 (1H, м), 4,43 (1H, дд, J=6,0, 15,0 Гц), 4,67 (1H, д, J=13,8 Гц), 5,21 (2H, с), 7,14 (1H, дд, J=8,1 Гц), 7,20 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,27-7,48 (4H, м), 7,61 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,78 (1H, д, J=1,5 Гц), 8,25 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,60 (1H, д, J=1,2 Гц), 9,03 (1H, с).

Приклад 45



Одержання метил 3-[[4-({3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]метил]бензоату

(i) Одержання метил 3-[[4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]метил]бензоату

До суспензії 4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідину (300 мг) в N,N-диметилформаміді (2,0 мл) додавали карбонат цезію (955 мг) при охолодженні льодом, і суміш перемішували нагріваючи до кімнат-

ної температури 15 хв. До реакційної суміші додавали метил 3-(бромметил)бензоат (671 мг), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 г. Реакційну суміш розводили водою (40 мл) і екстрагували змішаним розчинником (40 мл×3) етилацетат/тетрагідрофуран (1/1). Органічний шар промивали насиченим розсолем (120 мл×3) і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (силікагель, елюент:гексан/етилацетат=80/20→10/90). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали хлороформ/діізопропіловий етер (4/1) і одержаний осад збирали фільтруванням, промивали і сушили при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (319 мг) як блідо-коричневий порошок.

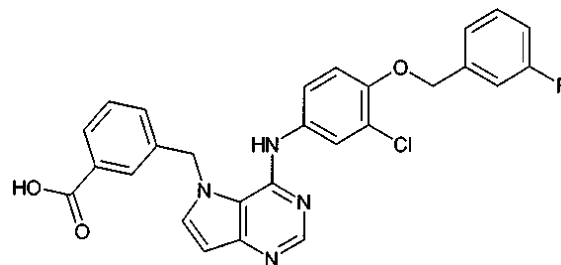
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 3,90 (3H, с), 5,77 (2H, с), 6,82 (1H, д, J=3,4 Гц), 7,19 (1H, дд, J=1,2, 7,8 Гц), 7,41 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,54 (1H, д, J=3,4 Гц), 7,82 (1H, с), 7,98 (1H, дт, J=1,2, 7,8 Гц), 8,73 (1H, с).

(ii) Одержання метил 3-[[4-({3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]метил]бензоату

До розчину метил 3-[[4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]метил]бензоату (670 мг) в 1-метил-2-піролідоні (3,0 мл) додавали 3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]анілін (549 мг), і реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, розводили 5% водним розчином гідрокарбонату натрію (50 мл), і екстрагували етилацетатом (50 мл×3). Органічний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (основний силікагель, елюент:гексан/етилацетат=9/1→0/10). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (1010 мг) як жовте масло.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 3,93 (3H, с), 5,08 (2H, с), 5,60 (2H, с), 6,39 (1H, с), 6,67 (1H, д, J=3,4 Гц), 6,82 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,01 (2H, дд, J=2,6, 8,8 Гц), 7,16-7,40 (3H, м), 7,56 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,94 (1H, с), 8,09 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,47 (1H, с).

Приклад 46



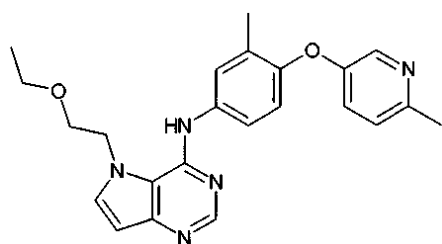
Одержання 3-[[4-({3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]метил]бензойної кислоти

До розчину метил 3-[[4-({3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]метил]бензоату (800 мг) в зміша-

ному розчиннику тетрагідрофуран (4,0 мл) і метанол (4,0 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (4,0 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 г. До реакційної суміші додавали 1N хлорводневу кислоту (4,0 мл) і воду (15 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Одержаний осад збирали фільтруванням, промивали водою (10 мл×3) і діізопропіловим етером (10 мл×3) і сушили при пониженому тиску (80°C) одержуючи вказану в заголовку сполуку (610 мг) як білий порошок.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 5,21 (2H, с), 5,86 (2H, с), 6,57 (1H, дд, J=1,5, 3,3 Гц), 7,14-7,51 (8H, м), 7,58 (1H, дд, J=1,5, 2,4 Гц), 7,69 (1H, с), 7,78 (1H, д, J=6,3 Гц), 7,84 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,27 (1H, д, J=1,5 Гц), 8,30 (1H, с).

Приклад 47

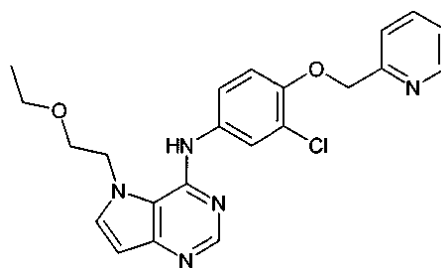


Одержання 5-(2-етоксиетил)-N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

До розчину 4-хлор-5-(2-етоксиетил)-5H-піроло[3,2-d]піримідину (160 мг) в 1-метил-2-піролідоні (1,4 мл) додавали 3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]анілін (228 мг), і реакційну суміш перемішували при 120°C протягом 2 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, розводили 5% водним розчином гідрокарбонату натрію (25 мл), і екстрагували етилацетатом (40 мл×3). Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (елюент:гексан/етилацетат=90/10→0/100). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (191 мг) як безбарвне прозоре масло.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,25 (3H, дт, J=2,1, 7,2 Гц), 2,14 (3H, с), 2,52 (3H, с), 3,65 (2H, к, J=7,2 Гц), 3,92 (2H, т, J=4,5 Гц), 4,54 (2H, т, J=4,5 Гц), 6,62 (1H, д, J=3,0 Гц), 6,91 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,11 (1H, дд, J=2,7, 8,4 Гц), 7,20 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,40 (1H, дд, J=2,7, 8,4 Гц), 7,51 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,26 (1H, дд, J=0,6, 2,7 Гц), 8,50 (1H, с), 8,84 (1H, ш с).

Приклад 48

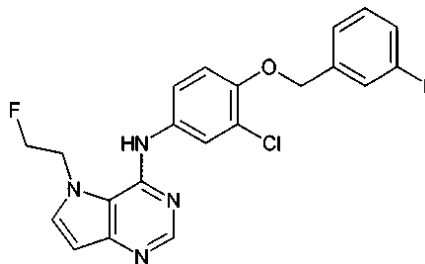


Одержання N-[3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)феніл]-5-(2-етоксиетил)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

До розчину 4-хлор-5-(2-етоксиетил)-5H-піроло[3,2-d]піримідину (160 мг) в 1-метил-2-піролідоні (1,4 мл) додавали 3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)анілін (250 мг). Вказану в заголовку сполуку (160 мг) одержували як блідо-жовті голчасті кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 42 (ii).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,23 (3H, т, J=7,2 Гц), 3,64 (2H, к, J=7,2 Гц), 3,91 (2H, т, J=7,2 Гц), 4,51 (2H, т, J=7,2 Гц), 5,27 (2H, с), 6,12 (1H, с), 6,61 (1H, д, J=3,3 Гц), 6,97 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,18 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,42 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,66 (1H, с), 7,69 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,76 (1H, дт, J=1,5, 8,7 Гц), 8,49 (1H, с), 8,60 (1H, д, J=4,5 Гц), 8,81 (1H, с).

Приклад 49



Одержання N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5-(2-фторетил)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

(i) Одержання 4-хлор-5-(2-фторетил)-5H-піроло[3,2-d]піримідину

До суспензії 4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідину (100 мг) в N,N-диметилформаміді (0,6 мл) додавали карбонат цезію (281 мг) при охолодженні льодом і суміш перемішували нагріваючи до кімнатної температури 15 хв. До реакційної суміші додавали 1-бром-2-фторетан (124 мг), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г. Реакційну суміш розводили водою (20 мл) і екстрагували етилацетатом (20 мл×3). Органічний шар промивали насиченим розсолон (20 мл×3) і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (елюент:гексан/етилацетат=90/10→0/10). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (110 мг) як безбарвне прозоре масло.

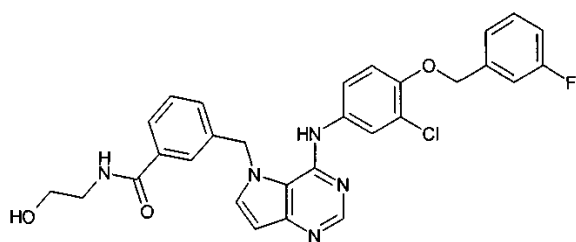
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 4,64-4,69(1H, м), 4,75-4,79(1H, м), 4,91 (2H, д, J=5,1 Гц), 6,77 (1H, дд, J=1,4, 3,4 Гц), 7,57 (1H, д, J=3,4 Гц), 8,73 (1H, с).

(ii) Одержання N-{(3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)-5-(2-фторетил)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

Вказану в заголовку сполуку (124 мг) одержували як білий кристалічний порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 39 (ii) використовуючи розчин 4-хлор-5-(2-фторетил)-5H-піроло[3,2-d]піримідину (110 мг) в 1-метил-2-піролідоні (1,0 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 4,65(2H, дт, J=4,0, 29,0 Гц), 4,90(2H, дт, J=4,0, 47,2 Гц), 5,14 (2H, с), 6,65 (1H, д, J=3,0 Гц), 6,93 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,04 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,21-7,41 (6H, м), 7,55 (1H, с), 8,48 (1H, с).

Приклад 50

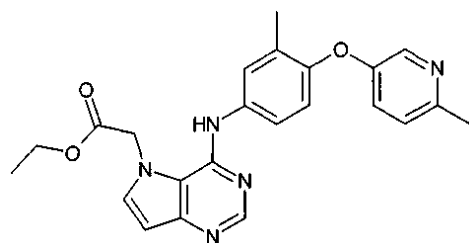


Одержання 3-[[4-((3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]метил]-N-(2-гідроксиетил)бензаміду

Вказану в заголовку сполуку (93 мг) одержували як білий кристалічний порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 36 використовуючи 3-[[4-((3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]метил]бензойну кислоту (126 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 3,26-3,48(4H, м), 4,71 (1H, т, J=5,6 Гц), 5,21 (2H, с), 5,83 (2H, с), 6,55 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,06-7,52 (7H, м), 7,61-7,72 (4H, м), 7,80 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,26 (2H, с), 8,39 (1H, м).

Приклад 51



Одержання етил 4-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-ілацетату

(i) Одержання етил (4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)ацетату

До суспензії 4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідину (200 мг) в N,N-диметилформаміді (1,3 мл) додавали карбонат цезію (615 мг) при охолодженні льодом, і суміш перемішували нагріваючи до кімнатної температури 15 хв. До реакційної суміші додавали етил бромацетат (326 мг), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5

г. Реакційну суміш розводили водою (20 мл) і екстрагували етилацетатом (20 мл×3). Органічний шар промивали насиченим розсолем (20 мл×3) і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (силікагель, елюент:гексан/етилацетат=90/10→0/10). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (210 мг) як білий кристалічний порошок.

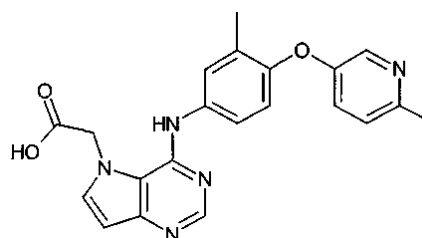
¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,29 (3H, т, J=7,2 Гц), 4,27 (2H, к, J=7,2 Гц), 5,21 (2H, с), 6,80 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,45 (1H, д, J=3,3 Гц), 8,74 (1H, с).

(ii) Одержання етил 4-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-ілацетату

До розчину етил (4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)ацетату (140 мг) в ізопропіловому спирті (0,6 мл) додавали 3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]анілін (188 мг), і суміш перемішували на масляній бані при температурі 110°C протягом 2 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, розводили 5% водним розчином гідрокарбонату натрію (20 мл) і екстрагували етилацетатом (25 мл×3). Органічний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (основний силікагель, елюент:етилацетат/метанол=10/0→9/1). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали діізопропіловий етер і одержаний осад збирали фільтруванням і сушили при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (210 мг) як білий кристалічний порошок.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,35 (3H, т, J=7,0 Гц), 2,25 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,35 (2H, к, J=7,0 Гц), 4,96 (2H, с), 6,64 (1H, д, J=3,4 Гц), 6,90 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,08 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,09 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,22 (1H, д, J=3,4 Гц), 7,37 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,44 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,17 (1H, ш с), 8,26 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,53 (1H, с).

Приклад 52



Одержання 4-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-ілоцтової кислоти

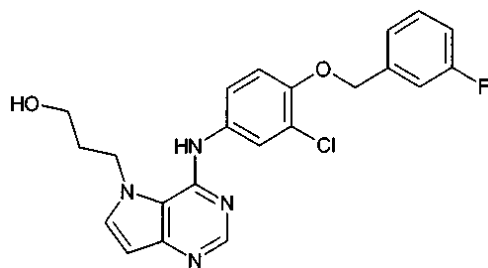
Вказану в заголовку сполуку (101 мг) одержували як білий порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 46 використовуючи етил 4-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-ілацетат (200 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,43 (3H, с), 2,51 (3H, с), 5,30 (2H, с), 6,49 (1H, с), 6,92 (1H, д, J=8,8 Гц),

179

7,20-7,25 (2H, м), 7,37-7,44 (2H, м), 7,62 (1H, с), 8,17 (1H, с), 8,31 (1H, с).

Приклад 53



Одержання 3-[4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]пропан-1-олу

(i) Одержання 5-(3-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]пропіл)-4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідину

До суспензії 4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідину (400 мг) в N,N-диметилформаміді (2,6 мл) додавали карбонат цезію (957 мг) при охолодженні льодом і суміш перемішували нагрівуючи до кімнатної температури 15 хв. До реакційної суміші додавали (3-бромпропокси)(трет-бутил)диметилсилан (979 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Реакційну суміш розводили водою (20 мл) і екстрагували етилацетатом (30 мл×3). Органічний шар промивали насиченим розсолон (30 мл×3) і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (силікагель, елюент:гексан/етилацетат=85/15→10/90). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (630 мг) як білу тверду речовину.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 0,95 (9H, с), 2,83 (2H, т, J=5,2 Гц), 4,10 (2H, т, J=5,2 Гц), 4,76 (2H, т, J=5,2 Гц), 6,87 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,71 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,85 (1H, с).

(ii) Одержання 3-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)пропан-1-олу

Вказану в заголовку сполуку (320 мг) одержували як білий кристалічний порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 41 (ii) використовуючи 5-(3-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]пропіл)-4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин (600 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,13 (2H, дт, J=6,3, 12,6 Гц), 3,65 (2H, дд, J=6,3, 10,2 Гц), 4,66 (2H, т, J=6,3 Гц), 6,72 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,57 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,70 (1H, с).

(iii) Одержання 3-[4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]пропан-1-олу

Вказану в заголовку сполуку (180 мг) одержували як блідо-фіолетові кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 41 (iii) використовуючи 3-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)пропан-1-ол (100 мг).

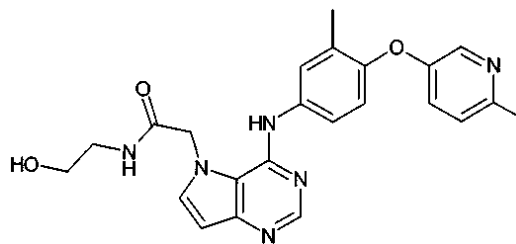
¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,98 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,39 (2H, т, J=6,0 Гц), 4,66 (2H, т, J=6,0 Гц), 5,30 (2H, с), 6,66 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,19 (1H, дт, J=1,9, 8,3 Гц), 7,29-7,34 (3H, м), 7,44-7,52 (2H, м), 7,72 (1H, д,

91508

J=2,6 Гц), 8,00 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,66 (1H, с), 9,97 (1H, с).

Приклад 54

180

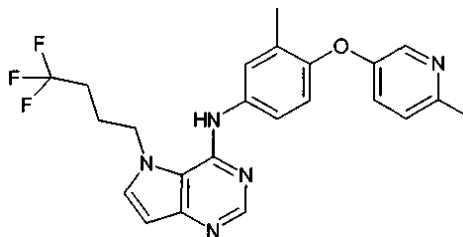


Одержання N-(2-гідроксиетил)-2-[4-((3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]ацетаміду

Вказану в заголовку сполуку (38 мг) одержували як білий порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 36 використовуючи 4-((3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]оцтову кислоту (70 мг).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 2,17 (3H, с), 2,43 (3H, с), 3,24 (2H, дд, J=5,6, 11,3 Гц), 3,47 (2H, дд, J=5,6, 11,3 Гц), 4,86 (1H, т, J=5,3 Гц), 5,04 (2H, с), 6,49 (1H, д, J=3,0 Гц), 6,97 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,15 (1H, дд, J=2,8, 8,5 Гц), 7,22 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,54-7,57 (3H, м), 8,16 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,30 (1H, с), 8,91 (1H, т, J=5,6 Гц), 10,10 (1H, с).

Приклад 55



Одержання N-(3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)-5-(4,4,4-трифторбутил)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну

(i) Одержання 4-хлор-5-(4,4,4-трифторбутил)-5Н-піроло[3,2-д]піримідину

До суспензії 4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідину (250 мг) в N,N-диметилформаміді (1,6 мл) додавали карбонат цезію (675 мг) при охолодженні льодом, і суміш перемішували нагрівуючи до кімнатної температури 15 хв. До реакційної суміші додавали 4-бром-1,1,1-трифторбутан (466 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 г. Реакційну суміш розводили водою (20 мл) і екстрагували етилацетатом (20 мл×3). Органічний шар промивали насиченим розсолон (20 мл×3) і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (силікагель, елюент:гексан/етилацетат=9/1→0/10). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (440 мг) як безбарвне прозоре масло.

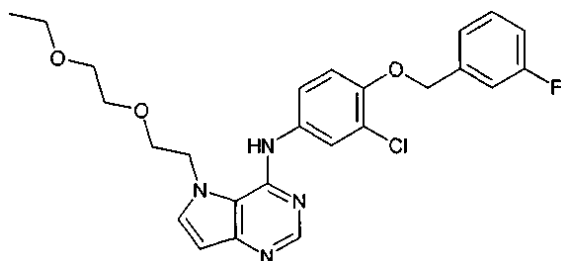
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,17 (4H, м), 4,57 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 6,76 (1H, д, $J=3,3$ Гц), 7,47 (1H, д, $J=3,3$ Гц), 8,72 (1H, с).

(ii) Одержання N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-5-(4,4,4-трифторбутил)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

Вказану в заголовку сполуку (171 мг) одержували як безбарвне масло за реакцією подібною описаній в Прикладі 38 використовуючи 4-хлор-5-(4,4,4-трифторбутил)-5H-піроло[3,2-d]піримідин (150 мг).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,00-2,17 (4H, м), 2,25 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,29 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 6,54 (1H, ш с), 6,63 (1H, д, $J=3,2$ Гц), 6,88 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,09 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,13 (1H, дд, $J=2,6, 8,5$ Гц), 7,20 (1H, д, $J=2,6$ Гц), 7,23 (1H, д, $J=3,2$ Гц), 7,26 (1H, с), 7,32 (1H, д, $J=2,6$ Гц), 8,23 (1H, д, $J=2,6$ Гц), 8,54 (1H, с).

Приклад 56



Одержання N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5-[2-(2-етоксиетокси)етил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

(i) Одержання 4-хлор-5-[2-(2-етоксиетокси)етил]-5H-піроло[3,2-d]піримідину

До суспензії 4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідину (300 мг) в N,N-диметилформаміді (2,0 мл) додавали карбонат цезію (728 мг) при охолодженні льодом, і суміш перемішували нагрівуючи до кімнатної температури 15 хв. До реакційної суміші додавали 1-бром-2-(2-етоксиетокси)етан (496 мг), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г. Реакційну суміш розводили водою (20 мл) і екстрагували етилацетатом (20 мл×3). Органічний шар промивали насиченим розсолем (20 мл×3) і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (силікагель, елюент:гексан/етилацетат=9/1→0/10). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (440 мг) як безбарвне прозоре масло.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,17 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 3,40-3,58 (6H, м), 3,87 (2H, т, $J=5,1$ Гц), 4,69 (2H, т, $J=5,1$ Гц), 6,70 (1H, д, $J=3,3$ Гц), 7,63 (1H, д, $J=3,3$ Гц), 8,69 (1H, с).

(ii) Одержання N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5-[2-(2-етоксиетокси)етил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

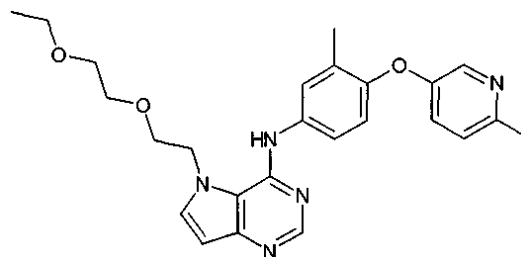
До розчину 4-хлор-5-[2-(2-етоксиетокси)етил]-5H-піроло[3,2-d]піримідину (150 мг) в 1-метил-2-піролідоні (1,1 мл) додавали 3-хлор-4-[(3-

фторбензил)окси]анілін (189 мг), і реакційну суміш перемішували при 120°C протягом 1 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, розводили 5% водним розчином гідрокарбонату натрію (25 мл) і екстрагували етилацетатом (30 мл×3). Органічний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (основний силікагель, елюент:етилацетат/метанол=100/0→95/5).

Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (146 мг) як безбарвне масло.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,09 (3H, т, $J=6,9$ Гц), 3,36 (2H, к, $J=6,9$ Гц), 3,51 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 3,71 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 3,98 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 4,51 (2H, т, $J=4,2$ Гц), 5,24 (2H, с), 6,60 (1H, д, $J=3,0$ Гц), 6,91 (2H, д, $J=8,8$ Гц), 7,00 (2H, т, $J=7,2$ Гц), 7,17-7,37 (2H, м), 7,50 (1H, д, $J=2,7, 8,8$ Гц), 7,68 (1H, д, $J=3,0$ Гц), 8,47 (1H, с), 8,68 (1H, с).

Приклад 57

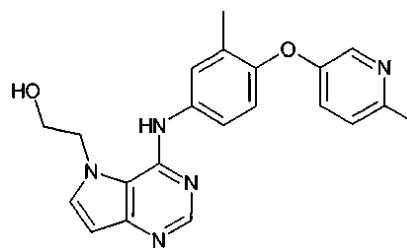


Одержання 5-[2-(2-етоксиетокси)етил]-N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

Вказану в заголовку сполуку (98 мг) одержували як безбарвне масло за реакцією подібною описаній в Прикладі 47 використовуючи 4-хлор-5-[2-(2-етоксиетокси)етил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин (150 мг).

^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 0,93 (3H, т, $J=7,0$ Гц), 2,24 (3H, с), 2,74 (3H, с), 3,23 (2H, к, $J=7,0$ Гц), 3,37-3,40 (2H, м), 3,56-3,59 (2H, м), 3,86 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 4,89 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 6,72 (1H, д, $J=3,0$ Гц), 7,22 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,58-7,66 (2H, м), 7,91 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 8,05 (1H, т, $J=3,0$ Гц), 8,09 (1H, д, $J=3,0$ Гц), 8,36 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 8,73 (1H, с), 10,07 (1H, ш с).

Приклад 58

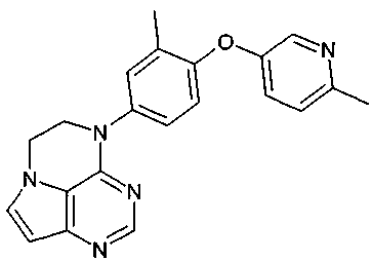


Одержання 2-[4-({3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етанолу

Вказану в заголовку сполуку (241 мг) одержували як білий кристалічний порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 47 використовуючи 2-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-5-іл)етанол (250 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆) δ 2,17 (3H, с), 2,43 (3H, с), 3,87 (2H, т, J=4,5 Гц), 4,52 (2H, т, J=4,5 Гц), 6,27 (1H, ш с), 6,48 (1H, дд, J=1,6, 3,0 Гц), 6,97 (1H, д, J=9,6 Гц), 7,16 (1H, ддд, J=1,6, 3,0, 8,7 Гц), 7,23 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,53 (2H, ш с), 7,63 (1H, дд, J=1,6, 3,0 Гц), 8,17 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,28 (1H, д, J=1,6 Гц), 9,66 (1H, ш с).

Приклад 59

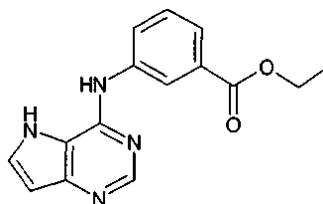


Одержання 4-((3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)-5,6-дигідро-4Н-піроло[3,2-*d*]пітеридину

До суспензії 2-[4-((3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-5-іл]етанолу (50 мг) і трибутилфосфіну (54 мг) в толуолі (2,5 мл) додавали 1,1'-[(*E*)-діазен-1,2-діілдикарбоніл]дипіперидин (67 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. Реакційну суміш розводили водою (15 мл) і екстрагували етилацетатом (20 мл×3). Органічний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (основний силікагель, елюент:етилацетат/метанол=100/0→90/10). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (36 мг) як білий порошок.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,29 (3H, с), 2,54 (3H, с), 4,21 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,41 (2H, т, J=5,1 Гц), 6,59 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,92 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,11 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,18 (1H, дд, J=2,7, 8,4 Гц), 7,23-7,27 (2H, м), 7,38 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,26 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,49 (1H, с).

Приклад 60



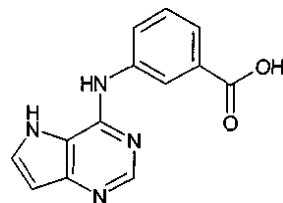
Одержання етил 3-(5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-4-іламіно)бензоату

Суміш 4-хлор-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідину (2,78 г), етил 3-амінобензоату (4,49 г) і 1-метил-2-піролідону (20 мл) перемішували при 120°C протя-

гом 1,5 г. До реакційної суміші додавали етилацетат, воду і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію. Нерозчинний матеріал відфільтровували і етилацетатний шар відокремлювали, водний шар екстрагували етилацетатом, і змішаний етилацетатний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Відфільтрований нерозчинний матеріал суспендували в метанолі і етилацетаті і додавали насичений розсіл. Етилацетатний шар відокремлювали. Етилацетатний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Змішаний етилацетатний шар концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок очищали колоновою хроматографією на силікагелі (елюент, етилацетат) і кристалізували з метанол-ацетондіізопропіловий етер одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,85 г) як блідо-коричневий порошок.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,39 (3H, т, J=7,2 Гц), 4,37 (2H, к, J=7,2 Гц), 6,51 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,28-7,32 (1H, м), 7,42 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,70 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,09 (1H, с), 8,29 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,49 (1H, м).

Приклад 61

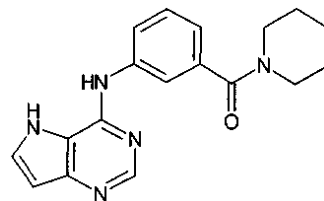


Одержання 3-(5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-4-іламіно)бензойної кислоти

Суміш етил 3-(5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-4-іламіно)бензоату (3,34 г), 1N водного розчину гідроксиду натрію (25 мл) і метанолу (50 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали 1N хлорводневу кислоту (25 мл) і метанол упарювали при пониженому тиску. Кристали, що утворились, збирали фільтруванням і промивали водою одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,09 г) як блідо-коричневий порошок.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆) δ: 6,50 (1H, м), 7,49 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,60 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,69 (1H, т, J=2,7 Гц), 8,25 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,39 (1H, с), 8,43 (1H, с), 9,54 (1H, с), 11,24 (1H, с), 13,01 (1H, ш).

Приклад 62



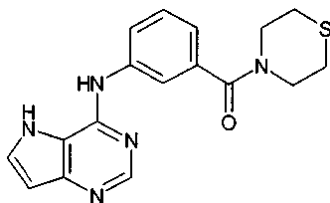
Одержання N-[3-(піперидин-1-ілкарбоніл)феніл]-5i-l-піроло[3,2-*d*]піримідин-4-аміну

Суміш 3-(5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-4-іламіно)бензойної кислоти (153 мг), піперидину (0,078 мл), гідрохлориду 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодііміду (173 мг)

і N,N-диметилформаміду (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Додавали піперидин (0,078 мл) і гідрохлорид 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодіімід (173 мг) і суміш перемішували протягом 1 г. Додавали 1-гідроксибензотриазол (138 мг) і суміш перемішували протягом 3 днів. До реакційної суміші додавали насичений розсіл і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, метанол:етилацетат=0:100→20:80). Додавали діізопропіловий етер і осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку сполуку (78 мг) як блідо-коричневий порошок.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,56 (2H, м), 1,73 (4H, м), 3,42 (2H, м), 3,83 (2H, м), 6,58 (1H, д, J=2,4 Гц), 6,90 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,18-7,22 (1H, м), 7,23 (1H, с), 7,30 (1H, т, J=2,4 Гц), 7,88 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,47 (1H, с), 8,70 (1H, с), 10,71 (1H, с).

Приклад 63



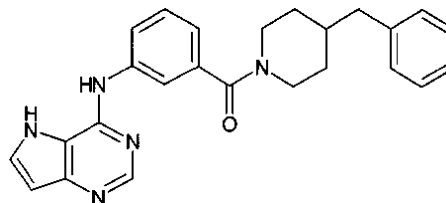
Одержання N-[3-(тіоморфолін-4-ілкарбоніл)феніл]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну

Суміш 3-(5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-іламіно)бензойної кислоти (153 мг), тіоморфоліну (0,091 мл), гідрохлориду 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодіімід (173 мг) і N,N-диметилформаміду (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Додавали тіоморфолін (0,030 мл) і гідрохлорид 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодіімід (173 мг) і суміш перемішували протягом 1 г. Додавали 1-гідроксибензотриазол (138 мг), і суміш перемішували протягом 3 днів. До реакційної суміші додавали насичений розсіл і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, метанол:етилацетат=0:100→20:80). Додавали діізопропіловий етер і осад збирали фільтруванням. Осад розчиняли в етилацетаті, що містить метанол, промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і до одержаного залишку додавали діізопропіловий етер і осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку сполуку (82 мг) як блідо-коричневий порошок.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,65 (2H, м), 2,77 (2H, м), 3,78 (2H, м), 4,05 (2H, м), 6,59 (1H, д, J=3,0 Гц), 6,98 (1H, д, J=6,9 Гц), 7,33 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,38

(1H, д, J=3,0 Гц), 7,53 (1H, с), 7,95 (1H, ш), 8,48 (1H, с).

Приклад 64

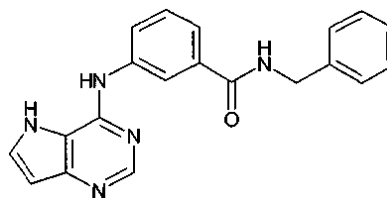


Одержання N-{3-[(4-бензилпіперидин-1-іл)карбоніл]феніл}-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну

Суміш 3-(5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-іламіно)бензойної кислоти (153 мг), 4-бензилпіперидину (158 мг), гідрохлориду 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодіімід (173 мг), 1-гідроксибензотриазолу (138 мг) і N,N-диметилформаміду (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, додавали воду і екстрагували етилацетатом, що містить тетрагідрофуран. Екстракт промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, метанол:етилацетат=0:100→20:80). Одержаний продукт розчиняли в етилацетаті, що містить метанол і тетрагідрофуран, промивали водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і до одержаного залишку додавали діізопропіловий етер. Осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку сполуку (201 мг) як блідо-коричневий порошок.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,10-2,00 (6H, м), 2,86 (2H, д, J=6,9 Гц), 2,75-3,05 (2H, м), 3,78-3,91 (1H, м), 4,68-4,82 (1H, м), 6,55 (1H, д, J=3,0 Гц), 6,90 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,10-7,33 (7H, м), 7,40 (1H, с), 7,72 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,45 (1H, с), 8,77 (1H, с), 10,83 (1H, с).

Приклад 65



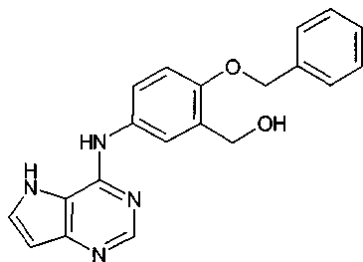
Одержання N-бензил-3-(5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-іламіно)бензаміду

Суміш 3-(5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-іламіно)бензойної кислоти (153 мг), бензиламіну (96 мг), гідрохлориду 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодіімід (173 мг), 1-гідроксибензотриазолу (138 мг) і N,N-диметилформаміду (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом, що

містить тетрагідрофуран. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, метанол:етилацетат=0:100→50:50). Додавали етилацетат і діетиловий етер і осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку сполуку (128 мг) як безбарвний порошок.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 4,50 (2H, д, J=6,0 Гц), 6,49 (1H, м), 7,21-7,38 (5H, м), 7,46 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,55 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,68 (1H, т, J=3,0 Гц), 8,19 (1H, с), 8,26 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,37 (1H, с), 9,06 (1H, т, J=6,0 Гц), 9,41 (1H, с), 11,13 (1H, с).

Приклад 66

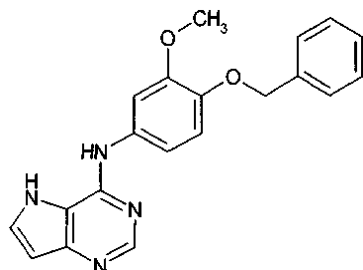


Одержання [2-(бензилокси)-5-(5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл]метанолу

Суміш 4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідину (307 мг), [5-аміно-2-(бензилокси)феніл]метанолу (459 мг) і N,N-диметилформаміду (10 мл) перемішували при 80°C протягом 4 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, додавали водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом, що містить тетрагідрофуран. Екстракт промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, метанол:етилацетат=0:100→30:70). Додавали етанол і етилацетат і осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку сполуку (279 мг) як коричневий порошок.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 4,60 (2H, д, J=5,5 Гц), 5,12 (2H, с), 5,17 (1H, т, J=5,5 Гц), 6,45 (1H, м), 7,03 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,29-7,51 (5H, м), 7,62 (1H, т, J=2,9 Гц), 7,65 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,93 (1H, дд, J=8,8, 2,7 Гц), 8,29 (1H, с), 9,08 (1H, с), 11,05 (1H, с).

Приклад 67

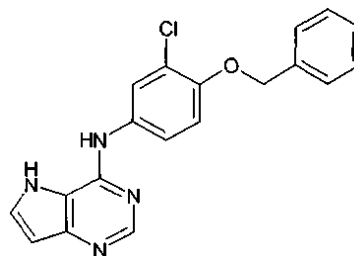


Одержання N-[4-(бензилокси)-3-метоксифеніл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

Суміш 4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідину (200 мг), 4-(бензилокси)-3-метоксианіліну (298 мг) і 1-метил-2-піролідону (5 мл) перемішували при 80°C протягом 4 г. До реакційної суміші додавали метанол і активоване вугілля і суміш перемішували. Активоване вугілля відфільтровували, додавали водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, метанол:етилацетат=10:80→20:80) і перекристалізували метанол-етилацетат одержуючи вказану в заголовку сполуку (269 мг) як блідо-сірий порошок.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 3,82 (3H, с), 5,06 (2H, с), 6,45 (1H, м), 7,03 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,30-7,49 (6H, м), 7,51 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,63 (1H, т, J=2,9 Гц), 8,30 (1H, с), 9,07 (1H, с), 11,06 (1H, с).

Приклад 68

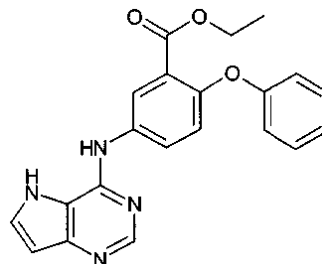


Одержання N-[4-(бензилокси)-3-хлорфеніл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

Суміш 4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідину (200 мг), 4-(бензилокси)-3-хлораніліну (365 мг) і 1-метил-2-піролідону (3 мл) перемішували при 80°C протягом 4 г. До реакційної суміші додавали метанол і активоване вугілля і суміш перемішували. Активоване вугілля відфільтровували, додавали водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою і насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, метанол:етилацетат=0:100→15:75) і перекристалізували етанол-етилацетат одержуючи вказану в заголовку сполуку (226 мг) як блідо-коричневий порошок.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 5,15 (2H, с), 6,56 (1H, с), 6,98 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,28-7,43 (4H, м), 7,48 (2H, д, J=7,5 Гц), 7,69 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,80 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,50 (1H, с), 8,63 (1H, с), 10,56 (1H, с).

Приклад 69

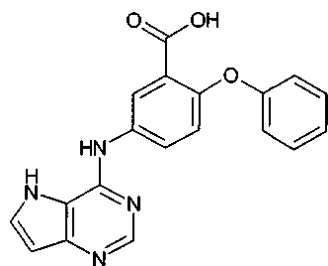


Одержання етил 2-фенокси-5-(5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іламіно)бензоату

Суміш 4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідину (461 мг), етил 5-аміно-2-феноксibenзоату (926 мг) і 1-метил-2-піролідону (5 мл) перемішували при 80°C протягом 2 г. До реакційної суміші додавали етанол, воду і активоване вугілля і суміш перемішували. Активоване вугілля відфільтровували і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою і насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, метанол:етилацетат=0:100→20:80) і перекристалізували етанол-етилацетат одержуючи вказану в заголовку сполуку (572 мг) як безбарвний порошок.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,12 (3H, т, J=7,1 Гц), 4,19 (2H, к, J=7,1 Гц), 6,57 (1H, д, J=3,0 Гц), 6,84 (2H, д, J=7,7 Гц), 6,95 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,00 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,19-7,29 (2H, м), 7,34 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,80 (1H, дд, J=8,9, 2,8 Гц), 8,00 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,67 (1H, с), 8,87 (1H, с), 10,89 (1H, с).

Приклад 70

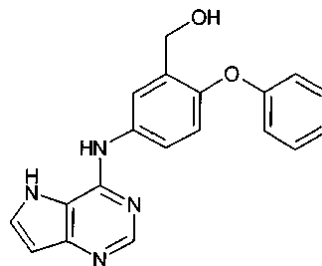


Одержання 2-фенокси-5-(5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іламіно)бензойної кислоти

Суміш етил 2-фенокси-5-(5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іламіно)бензоату (899 мг), 1N водного розчину гідроксиду натрію (5 мл) і метанолу (15 мл) перемішували при 60°C протягом 1,5 г. До реакційної суміші додавали 1N хлорводневу кислоту (5 мл), і метанол упарювали при пониженому тиску. Кристали, що утворились, збирали фільтруванням, і промивали водою і ацетоном одержуючи вказану в заголовку сполуку (768 мг) як блідо-коричневий порошок.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 6,50 (1H, м), 6,89 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,04 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,12 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,33 (2H, т, J=8,0 Гц), 7,69 (1H, т, J=2,9 Гц), 8,16 (1H, дд, J=8,9, 2,9 Гц), 8,31 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,37 (1H, с), 9,46 (1H, с), 11,11 (1H, с), 12,95 (1H, ш).

Приклад 71

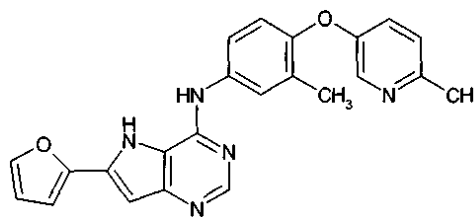


Одержання [2-фенокси-5-(5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іламіно)феніл]метанолу

До розчину 2-фенокси-5-(5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іламіно)бензойної кислоти (173 мг) в N,N-диметилформаміді (5 мл) додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (97 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. До реакційної суміші додавали боргідрид натрію (38 мг) при кімнатній температурі і по краплям додавали метанол (1 мл). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою і насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, метанол:етилацетат=0:100→20:80) і кристалізували з метанол-етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку (44 мг) як безбарвний порошок.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 4,50 (2H, д, J=5,1 Гц), 5,28 (1H, т, J=5,1 Гц), 6,48 (1H, м), 6,90 (2H, д, J=7,7 Гц), 6,96 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,06 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,30-7,40 (2H, м), 7,66 (1H, т, J=2,9 Гц), 7,85 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,04 (1H, дд, J=8,7, 2,7 Гц), 8,34 (1H, с), 9,28 (1H, с), 11,11 (1H, с).

Приклад 72



Одержання 6-(2-фурил)-N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

(i) Одержання 2-ціано-1-(2-фурил)вініл 4-метилбензолсульфонату

До суміші 3-(2-фурил)-3-оксопропаннітрилу (5,29 г), п-толуолсульфонілхлориду (9,00 г) і дихлорметану (60 мл) по краплям додавали триетиламін (5,99 г) при охолодженні льодом. Після перемішування при охолодженні льодом 1,5 г, суміш розводили дихлорметаном (100 мл). Суміш промивали водою (150 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:метилацетат=9:1→3:1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (10,48 г) як суміш (E)-форми і (Z)-форми (3:1).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,47 (3/4H, c), 2,49 (9/4H, c), 5,27 (1/4H, c), 5,63 (3/4H, c), 6,47 (1/4H, м), 6,53 (3/4H, м), 6,86 (1/4H, д, J=3,6 Гц), 6,95 (3/4H, д, J=3,6 Гц), 7,38 (1/2H, д, J=7,8 Гц), 7,42 (3/2H, д, J=7,8 Гц), 7,51 (3/4H, м), 7,55 (1/4H, м), 7,83 (1/2H, д, J=7,8 Гц), 7,97 (3/2H, д, J=7,8 Гц).

(ii) Одержання етил 3-аміно-5-(2-фурил)-1H-пірол-2-карбоксилату

До розчину 2-ціано-1-(2-фурил)вініл 4-метилбензолсульфонату (10,48 г) і гідрохлориду діетил аміномалонату (7,67 г) в змішаному розчиннику етанол (120 мл)-тетрагідрофуран (64 мл) по краплям додавали розчин (36,9 мл) 20% етоксиду натрію в етанолі при охолодженні льодом. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 12 г, реакційну суміш виливали на льодяну воду (350 мл) і доводили рН до 7 1N хлорводневою кислотою. Органічний розчинник упарювали при пониженому тиску, і залишок екстрагували етилацетатом (150 мл×3). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим розсолон (100 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=3:1→1:1) і одержану тверду речовину перекристалізували етилацетат-гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,66 г).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,37 (3H, т, J=7,0 Гц), 4,34 (2H, к, J=7,0 Гц), 4,37 (2H, ш с), 5,93 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,45 (1H, дд, J=3,6, 1,8 Гц), 6,49 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,41 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,35 (1H, ш с).

(iii) Одержання 6-(2-фурил)-4,5-дигідро-3H-піроло[3,2-d]піримідин-4-ону

До розчину етил 3-аміно-5-(2-фурил)-1H-пірол-2-карбоксилату (2,58 г) в етанолі (35 мл) додавали ацетат формамідину (1,83 г), і суміш нагрівали із зворотнім холодильником 18 г. Після охолодження до кімнатної температури, тверду речовину, що випала у осад, збирали фільтруванням, промивали етанолом і сушили при пониженому тиску при 60°C одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,26 г).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 6,58 (1H, д, J=2,1 Гц), 6,61 (1H, дд, J=3,5, 2,1 Гц), 7,08 (1H, м), 7,76 (1H, м), 7,80 (1H, д, J=3,5 Гц), 11,91 (1H, ш с), 12,50 (1H, ш с).

(iv) Одержання 4-хлор-6-(2-фурил)-5H-піроло[3,2-d]піримідину

Суміш 6-(2-фурил)-4,5-дигідро-3H-піроло[3,2-d]піримідин-4-ону (2,20 г) і фосфорилхлориду (10,7 г) перемішували при 100°C протягом 20 хв, додавали діоксан (30 мл) і суміш перемішували при 100°C протягом 3 г. Після концентрування при пониженому тиску, до залишку додавали насичений водний гідрокарбонат натрію, і суміш екстрагували етилацетат-ацетон (155 мл×4). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим розсолон (100 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали етилацетат-діетиловий етер і сушили при пониженому тиску при 60°C одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,19 г).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 6,74 (1H, дд, J=3,6, 2,1 Гц), 6,95 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,37 (1H, дд, J=3,6, 0,6

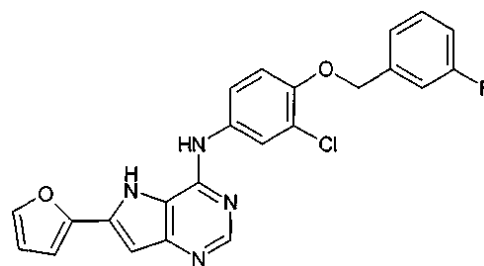
Гц), 7,95 (1H, дд, J=2,1, 0,6 Гц), 8,60 (1H, с), 12,71 (1H, ш с).

(v) Одержання 6-(2-фурил)-N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

Суміш 4-хлор-6-(2-фурил)-5H-піроло[3,2-d]піримідину (110 мг), 3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]аніліну (161 мг) і 1-метил-2-піролідінону (2,5 мл) перемішували при 140°C протягом 2 г, виливали у воду (10 мл) і доводили рН до 8 насиченим водним гідрокарбонатом натрію. Суміш екстрагували етилацетатом (25 мл×2) і органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=1:1→0:1). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали хлороформ - діізопропіловий етер і тверду речовину збирали фільтруванням і сушили при пониженому тиску при 60°C одержуючи вказану в заголовку сполуку (114 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,21 (3H, с), 2,48 (3H, с), 6,72 (1H, дд, J=3,3, 1,8 Гц), 6,78 (1H, д, J=1,8 Гц), 6,98 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,02 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,17 (1H, дд, J=8,4, 2,7 Гц), 7,22 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,74 (1H, дд, J=8,4, 2,7 Гц), 7,80 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,92 (1H, дд, J=1,8, 0,9 Гц), 8,16 (1H, дд, J=2,7, 0,9 Гц), 8,33 (1H, с), 9,17 (1H, ш с), 11,67 (1H, ш с).

Приклад 73



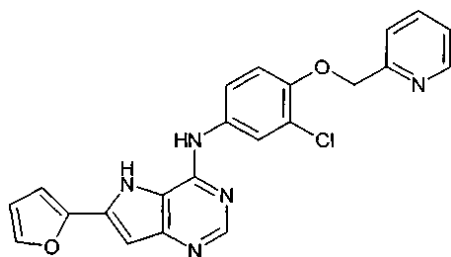
Одержання N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-6-(2-фурил)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

Суміш 4-хлор-6-(2-фурил)-5H-піроло[3,2-d]піримідину (110 мг), 3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]аніліну (189 мг) і 1-метил-2-піролідінону (2,5 мл) перемішували при 140°C протягом 2 г, виливали у воду (10 мл) і доводили рН до 8 насиченим водним гідрокарбонатом натрію. Суміш екстрагували етилацетатом (30 мл×2). Органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=4:1→1:1). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали хлороформ - діізопропіловий етер, і тверду речовину збирали фільтруванням і сушили при пониженому тиску при 60°C одержуючи вказану в заголовку сполуку (122 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 5,23 (2H, с), 6,71 (1H, дд, J=3,3, 2,1 Гц), 6,78 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,02 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,18 (1H, м), 7,25 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,28-7,33 (2H, м), 7,46 (1H, м), 7,57 (1H, дд, J=9,0, 3,0

Гц), 7,92 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,18 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,33 (1H, с), 9,18 (1H, ш с), 11,61 (1H, ш с).

Приклад 74

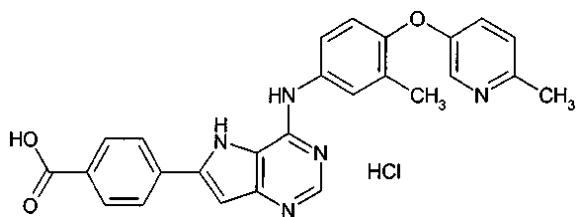


Одержання N-[3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)феніл]-6-(2-фурил)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

Суміш 4-хлор-6-(2-фурил)-5H-піроло[3,2-d]піримідину (80 мг), 3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)аніліну (94 мг) і 1-метил-2-піролідинону (2,5 мл) перемішували при 140°C протягом 2 г, виливали у воду (10 мл) і доводили рН до 8 насиченим водним гідрокарбонатом натрію. Суміш екстрагували етилацетатом (30 мл×2). Органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=1:1→0:1). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали хлороформ - діізопропіловий етер, і тверду речовину збирали фільтруванням і сушили при пониженому тиску при 60°C одержуючи вказану в заголовку сполуку (71 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 5,27 (2H, с), 6,72 (1H, м), 6,78 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,02 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,26 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,36 (1H, м), 7,53-7,59 (2H, м), 7,81 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,91 (1H, с), 8,21 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,34 (1H, с), 8,59 (1H, д, J=5,1 Гц), 9,19 (1H, ш с), 11,62 (1H, ш с).

Приклад 75



Одержання гідрохлориду 4-[4-((3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]бензойної кислоти

(i) Одержання метил 4-(2-ціано-1-((4-метилфеніл)сульфоніл)окси)вініл)бензоату

До суміші метил 4-(ціаноацетил)бензоату (10,29 г), п-толуолсульфонілхлориду (11,58 г) і дихлорметану (110 мл) по краплям додавали триетиламін (7,68 г) при охолодженні льодом. Після перемішування при охолодженні льодом 2,5 г, суміш розводили дихлорметаном (100 мл), промивали водою (150 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гек-

сан:метилацетат=9:1→1:1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (17,60 г) як суміш (E)-форми і (Z)-форми (6:5).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,44 (18/11H, с), 2,47 (15/11H, с), 3,94 (18/11H, с), 3,95 (15/11H, с), 5,66 (6/11H, с), 5,68 (5/11H, с), 7,33 (12/11H, д, J=7,8 Гц), 7,38 (10/11 H, д, J=7,8 Гц), 7,62-8,09 (6H, м).

(ii) Одержання етил 3-аміно-5-[4-(етоксикарбоніл)феніл]-1H-пірол-2-карбоксилату

До суспензії метил 4-(2-ціано-1-((4-метилфеніл)сульфоніл)окси)вініл)бензоату (17,5 г) і гідрохлориду діетил аміномалонату (10,36 г) в змішаному розчиннику етанол (165 мл)-тетрагідрофуран (80 мл) по краплям додавали розчин (50 мл) 20% етоксиду натрію в етанолі при охолодженні льодом. Після перемішування при охолодженні льодом 1 г, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 21 г. реакційну суміш виливали на льодяну воду (400 мл) і доводили рН до 7 1N хлорводневою кислотою. Органічний розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок екстрагували етилацетатом (250 мл×3). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим розсолем (150 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=2:1→1:1) одержану тверду речовину перекристалізували з етилацетату одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,76 г).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,36-1,43 (6H, м), 4,31-4,42 (6H, м), 6,11 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,55 (2H, д, J=8,4 Гц), 8,04 (2H, д, J=8,4 Гц), 8,40 (1H, ш с).

(iii) Одержання етил 4-(4-оксо-4,5-дигідро-3H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл)бензоату

Суміш етил 3-аміно-5-[4-(етоксикарбоніл)феніл]-1H-пірол-2-карбоксилат (3,36 г), ацетату формамідину (1,74 г) і етанолу (60 мл) нагрівали із зворотнім холодильником 15 г. Після охолодження до кімнатної температури, тверду речовину, що випала у осад, збирали фільтруванням, промивали етанолом і сушили при пониженому тиску при 60°C одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,97 г).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,34 (3H, т, J=7,1 Гц), 4,33 (2H, к, J=7,1 Гц), 7,04 (1H, с), 7,84 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,00 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,11 (2H, д, J=8,1 Гц), 11,97 (1H, ш с), 12,64 (1H, ш с).

(iv) Одержання гідрохлориду етил 4-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл)бензоату

Суміш етил 4-(4-оксо-4,5-дигідро-3H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл)бензоату (2,97 г) і фосфорилхлориду (16,45 г) перемішували при 110°C протягом 1 г, додавали діоксан (10 мл) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником 4 г. Після концентрування при пониженому тиску, до залишку додавали етанол (30 мл) і після перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хв тверду речовину, що випала у осад, збирали фільтруванням. Тверду речовину промивали етанолом і сушили при пониженому тиску при 60°C одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,34 г).

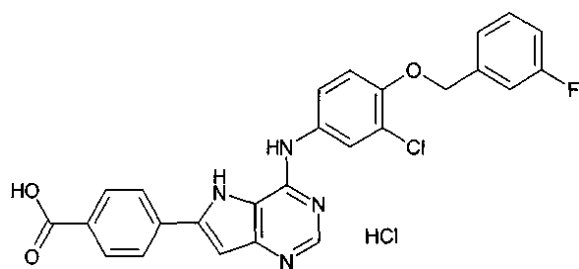
¹H-ЯМР (DMSO-d₆) × 1,36 (3H, д, J=7,1 Гц), 4,36 (2H, к, J=7,1 Гц), 7,40 (1H, с), 8,09 (2H, д, J=8,7 Гц), 8,26 (2H, д, J=8,7 Гц), 8,67 (1H, с), 12,77 (1H, ш с).

(v) Одержання гідрохлориду 4-[4-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-6-іл]бензойної кислоти

Суміш гідрохлориду етил 4-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-6-іл)бензоату (1,297 г), 3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]аніліну (1,00 г), діізопропілетиламіну (0,834 г) і 1-метил-2-піролідинону (12,5 мл) перемішували при 140°C протягом 3 г, виливали у вода (100 мл)-етилацетат (150 мл) і тверду речовину, що випала у осад, збирали фільтруванням. Тверду речовину промивали етилацетатом і сушили при пониженому тиску при 60°C. Одержану тверду речовину суспендували в метанолі (40 мл) і додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (20 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 12 г, розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок доводили рН до 2 1N хлорводневою кислотою. Тверду речовину, що випала у осад, збирали фільтруванням, промивали водою і сушили при пониженому тиску при 60°C одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,08 г).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 2,21 (3H, c), 2,44 (3H, c), 6,98 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,15 (1H, c), 7,17-7,25 (2H, м), 7,76 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,85 (1H, c), 8,01-8,17 (5H, м), 8,48 (1H, c), 9,99 (1H, ш с), 12,47 (1H, ш с).

Приклад 76



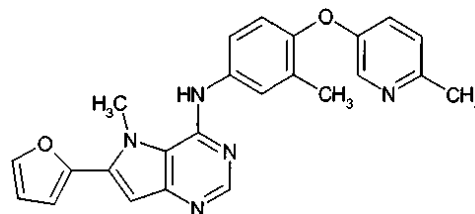
Одержання гідрохлориду 4-[4-((3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-6-іл]бензойної кислоти

Суміш гідрохлориду етил 4-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-6-іл)бензоату (517 мг), 3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]аніліну (462 мг) і 1-метил-2-піролідинону (8 мл) перемішували при 140°C протягом 5 г, виливали у воду (40 мл) і доводили рН до 8 насиченим водним гідрокарбонатом натрію. Тверду речовину, що випала у осад, збирали фільтруванням, промивали водою і суспендували в метанолі (15 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хв, тверду речовину збирали фільтруванням і сушили при пониженому тиску при 60°C. Одержану тверду речовину суспендували в етанолі (10 мл) і додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,5 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 6,5 г, і рот 60°C протягом 3,5 г, суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали 1N хлорводневу кислоту (155 мл) і тверду речовину, що випала у осад, збирали фільтруванням, промивали водою і сушили при пониженому тиску при 60°C одержуючи вказану в заголовку сполуку (498 мг).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 5,24 (2H, c), 7,12-7,35 (5H, м), 7,48 (1H, м), 7,70 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,01-

8,12 (4H, м), 8,27 (1H, c), 8,37 (1H, c), 9,65 (1H, ш с), 12,15 (1H, ш с).

Приклад 77



Одержання 6-(2-фурил)-5-метил-N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну

(i) Одержання 4-хлор-6-(2-фурил)-5-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідину

До розчину 4-хлор-6-(2-фурил)-5Н-піроло[3,2-д]піримідину (220 мг) в N,N-диметилформаміді (2,5 мл) додавали карбонат калію (139 мг) і метилйодид (0,25 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 г. Суміш виливали у воду (30 мл) і екстрагували етилацетатом (30 мл×3). Органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=4:1→0:1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (94 мг).

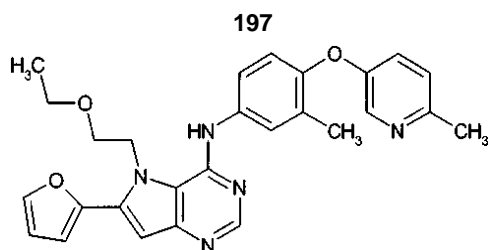
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 4,29 (3H, c), 6,62 (1H, дд, J=3,6, 1,8 Гц), 6,86 (1H, д, J=3,6 Гц), 6,94 (1H, c), 7,67 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,68 (1H, c).

(ii) Одержання 6-(2-фурил)-5-метил-N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну

Суміш 4-хлор-6-(2-фурил)-5-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідину (92 мг), 3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]аніліну (102 мг) і 1-метил-2-піролідинону (2,5 мл) перемішували при 140°C протягом 3,5 г, виливали у воду (10 мл) і доводили рН до 8 насиченим водним гідрокарбонатом натрію. Суміш екстрагували етилацетатом (25 мл×2) і органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=1:1→0:1). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали діетиловий етер і тверду речовину збирали фільтруванням і сушили при пониженому тиску при 60°C одержуючи вказану в заголовку сполуку (105 мг).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 2,17 (3H, c), 2,43 (3H, c), 4,12 (3H, c), 6,74 (1H, дд, J=3,6, 1,2 Гц), 6,76 (1H, c), 6,93 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,05 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,17 (1H, дд, J=8,7, 2,4 Гц), 7,23 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,46 (1H, дд, J=8,7, 3,0 Гц), 7,52 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,94 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,16 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,27 (1H, c), 8,71 (1H, ш с).

Приклад 78



Одержання 5-(2-етоксиетил)-6-(2-фурил)-N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-4-аміну

(i) Одержання 4-хлор-5-(2-етоксиетил)-6-(2-фурил)-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідину

До розчину 4-хлор-6-(2-фурил)-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідину (220 мг) в *N,N*-диметилформаміді (1,2 мл) додавали карбонат цезію (489 мг) при охолодженні льодом, і суміш перемішували при охолодженні льодом 15 хв. Додавали 2-Брометилетиловий етер (0,169 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Додавали карбонат цезію (326 мг) і 2-брометилетиловий етер (0,113 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 дня. Реакційну суміш виливали у воду (30 мл) і екстрагували етилацетатом (60 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=4:1→1:4) одержуючи вказану в заголовку сполуку (76 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,09 (3H, т, J=6,9 Гц), 3,42 (2H, к, J=6,9 Гц), 3,82 (2H, т, J=6,3 Гц), 4,92 (2H, т, J=6,3 Гц), 6,60 (1H, дд, J=3,6, 2,1 Гц), 6,94 (1H, с), 6,98 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,64 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,68 (1H, с).

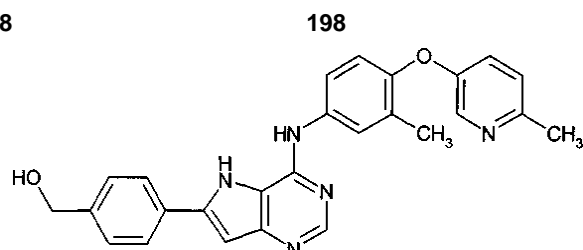
(ii) Одержання 5-(2-етоксиетил)-6-(2-фурил)-N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-4-аміну

Суміш 4-хлор-5-(2-етоксиетил)-6-(2-фурил)-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідину (76 мг), 3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]аніліну (67 мг) і 1-метил-2-піролідінону (1,5 мл) перемішували при 140°C протягом 2 г, виливали у воду (8 мл) і доводили рН до 8 насиченим водним гідрокарбонатом натрію. Суміш екстрагували етилацетатом (20 мл×2) і органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=1:1→0:1). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали діізопропіловий етер-гексан, і тверду речовину збирали фільтруванням і сушили при пониженому тиску при 60°C одержуючи вказану в заголовку сполуку (78 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆) δ 1,08 (3H, т, J=6,9 Гц), 2,18 (3H, с), 2,43 (3H, с), 3,52 (2H, к, J=6,9 Гц), 3,95 (2H, т, J=4,4 Гц), 4,68 (2H, шт, J=4,4 Гц), 6,73 (1H, дд, J=3,6, 1,8 Гц), 6,84 (1H, с), 6,96 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,01 (1H, д, J=3,6 Гц), 7,16 (1H, дд, J=8,4, 2,7 Гц), 7,22 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,50-7,55 (2H, м), 7,93 (1H, д, J=1,8, Гц), 8,15 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,31 (1H, с), 9,15 (1H, ш с).

Приклад 79

91508

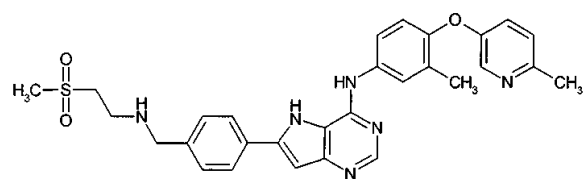


Одержання {4-[4-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-6-іл]феніл]метанолу

До суспензії 4-[4-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-6-іл]бензойної кислоти (122 мг) в тетрагідрофурані (10 мл) додавали триетиламін (30,5 мг) і, після перемішування при кімнатній температурі протягом 10 хв, додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (49 мг), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 13 г. При охолодженні льодом, додавали боргідрид натрію (28 мг) і ще метанол (2,5 мл). Після перемішування при охолодженні льодом 2 г, додавали воду (1,5 мл) і тетрагідрофуран і метанол упарювали при пониженому тиску. Додавали воду (20 мл) і суміш екстрагували етилацетат (30 мл)-тетрагідрофуран (15 мл). Органічний шар відокремлювали і водний шар екстрагували етилацетат (15 мл)-тетрагідрофуран (5 мл). Органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (елюент, етилацетат:метанол=99:1→9:1). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували метанол-етилацетат одержуючи вказану в заголовку сполуку (65 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆) δ 2,21 (3H, с), 2,43 (3H, с), 4,57 (2H, д, J=4,8 Гц), 5,32 (1H, шт, J=4,8 Гц), 6,96 (1H, с), 6,99 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,18 (1H, дд, J=8,7, 2,7 Гц), 7,23 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,50 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,74 (1H, дд, J=8,4, 2,7 Гц), 7,81-7,85 (3H, м), 8,16 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,34 (1H, с), 9,09 (1H, ш с), 11,56 (1H, ш с).

Приклад 80



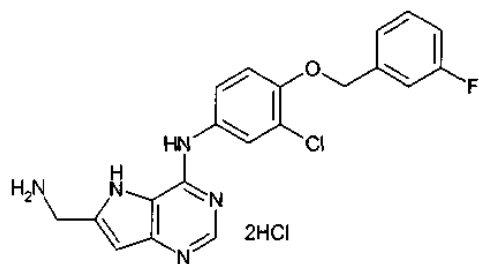
Одержання N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-6-[4-((2-(метилсульфоніл)етил)аміно)метил]феніл]-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-4-аміну

Суміш {4-[4-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-6-іл]феніл]метанолу (96 мг), діоксиду марганцю (1,0 г) і *N,N*-диметилформаміді (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 12 г. Після фільтрування крізь целіт, фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (елюент, етилацетат:метанол=100:0→9:1). Суміш одержаної твердої речовини, гідрохлориду

метилсульфоніетиламіну (27,5 мг), N,N-диметилформаміду (2 мл) і оцтової кислоти (0,02 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г, і додавали триацетоксиборгідрид натрію (36,6 мг). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 4,5 г, додавали насичений водний гідрокарбонат натрію (10 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (25 мл×2). Органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (етилацетат:метанол=10:0→9:1). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали хлороформ - діізопропіловий етер і тверду речовину збирали фільтруванням і сушили при пониженому тиску при 60°C одержуючи вказану в заголовку сполуку (28 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,21 (3H, c), 2,44 (3H, c), 2,94 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,00 (3H, c), 3,29 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,78 (2H, c), 6,97 (1H, c), 7,00 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,19 (1H, дд, J=8,4, 2,7 Гц), 7,24 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,51 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,77 (1H, дд, J=8,7, 2,4 Гц), 7,83-7,87 (3H, м), 8,18 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,34 (1H, c), 9,23 (1H, ш c), 11,73 (1H, ш c).

Приклад 81



Одержання дигідрохлориду 6-(амінометил)-N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

(i) Одержання N4-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-6-йодпіримідин-4,5-діаміну

Розчин 5-аміно-4,6-дійодпіримідину (3,83 г) і 3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]аніліну (2,78 г) в 1-метил-2-піролідоні (30 мл) перемішували при 70°C протягом 14 г. До реакційної системи додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим розсолем і сушили над сульфатом магнію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією (елюент, етилацетат:гексан=1:4→2:3→1:1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,21 г) як коричневий кристалічний порошок.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,47 (2H, ш c), 5,13 (2H, c), 6,73 (1H, ш c), 6,92 (1H, д, J=9,0 Гц), 6,96-7,04 (1H, м), 7,15-7,25 (2H, м), 7,31-7,38 (2H, м), 7,64 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,04 (1H, c).

(ii) Одержання трет-бутил 3-[5-аміно-6-[(3-фторбензил)окси]феніл]амінопіримідин-4-іл]проп-2-інілкарбамату

До розчину N4-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-6-йодпіримідин-4,5-діаміну (0,84 г) і трет-бутил проп-2-інілкарбамату

(0,36 г) в ацетонітрил-триетиламін (20 мл-15 мл) додавали дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію (II) (62,5 мг) і йодид міді (I) (20,3 мг) при кімнатній температурі, і суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері аргону 6 г. Після концентрування при пониженому тиску, залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією (елюент, етилацетат:гексан=1:1→етилацетат) одержуючи вказану в заголовку сполуку (766,5 мг) як коричневу тверду речовину.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,42 (9H, c), 4,06 (2H, д, J=5,4 Гц), 5,22 (2H, c), 5,45 (2H, ш c), 7,13-7,23 (2H, м), 7,26-7,34 (2H, м), 7,42-7,51 (2H, м), 7,54-7,60 (1H, м), 7,95 (2H, c), 8,54 (1H, c).

(iii) Одержання трет-бутил [4-({3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]метилкарбамату

Суміш трет-бутил 3-[5-аміно-6-[(3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл]аміно)піримідин-4-іл]проп-2-інілкарбамату (720 мг) і йодиду міді (I) (55,2 мг) в N,N-диметилформаміді (7,0 мл) перемішували при 80°C протягом 12 г. Після концентрування при пониженому тиску, залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією (основний силікагель, елюент, етилацетат→метанол:етилацетат=1:9) одержуючи вказану в заголовку сполуку (604 мг) як блідо-жовтий кристалічний порошок.

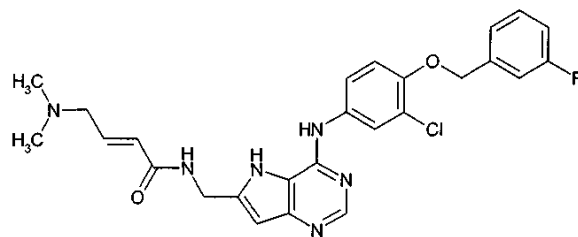
¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,42 (9H, c), 4,33 (2H, д, J=5,7 Гц), 5,22 (2H, c), 6,29 (1H, c), 7,14-7,35 (4H, м), 7,41-7,60 (3H, м), 8,16 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,30 (1H, c), 9,29 (1H, c), 10,96 (1H, ш c).

(iv) Одержання дигідрохлориду 6-(амінометил)-N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

До розчину трет-бутил [4-({3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл]аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]метилкарбамату (500 мг) в тетрагідрофурані (12 мл) додавали 2N хлорводневу кислоту (6,0 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 60°C протягом 2 г, етанол до реакційної системи додавали і суміш концентрували при пониженому тиску. Одержані кристали збирали фільтруванням і промивали діізопропіловим етером одержуючи вказану в заголовку сполуку (481,4 мг) як блідо-жовтий кристалічний порошок.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 4,28-4,39 (2H, м), 5,28 (2H, c), 6,89 (1H, c), 7,15-7,25 (1H, м), 7,29-7,40 (3H, м), 7,45-7,54 (1H, м), 7,73-7,80 (1H, м), 8,15 (1H, c), 8,48-8,65 (3H, м), 8,82 (1H, c).

Приклад 82



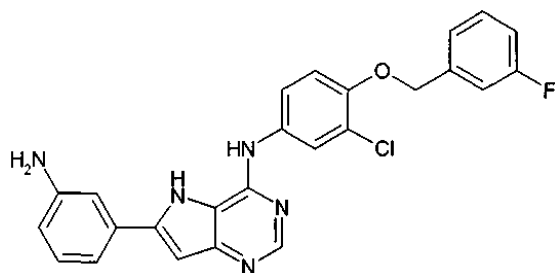
Одержання (2E)-N-[[4-({3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-

d]піримідин-6-іл]метил}-4-(диметиламіно)бут-2-енаміду

Розчин дигідрохлориду 6-(амінометил)-N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну (150 мг), гідрохлориду (2Е)-4-(диметиламіно)бут-2-енової кислоти (105 мг), гідрохлориду 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (244 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (196 мг) і триетиламіну (0,30 мл) в N,N-диметилформаміді (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. До реакційної системи додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску, і залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією (основний силікагель, елюент, метанол:етилацетат=1:9→1:4) одержуючи вказану в заголовку сполуку (104,2 мг) як блідо-коричневий кристалічний порошок.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 2,14 (6H, c), 3,00 (2H, d, J=6,1 Гц), 4,54 (2H, d, J=5,7 Гц), 5,21 (2H, c), 6,11 (1H, d, J=15,3 Гц), 6,35 (1H, c), 6,66 (1H, dt, J=15,3, 6,1 Гц), 7,12-7,34 (4H, м), 7,41-7,49 (1H, м), 7,53-7,60 (1H, м), 8,14 (1H, d, J=2,4 Гц), 8,29 (1H, c), 8,69 (1H, t, J=5,7 Гц), 9,34 (1H, ш c), 10,99 (1H, ш c).

Приклад 83



Одержання 6-(3-амінофеніл)-N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

(i) Одержання 6-[(3-амінофеніл)етиніл]-N4-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}піримідин-4,5-діаміну

Вказану в заголовку сполуку (1,35 г) одержували як коричневий кристалічний порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 81 (ii) використовуючи N4-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-6-йодпіримідин-4,5-діамін (1,90 г), 3-амінофенілацетилен (0,41 мл), дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію (II) (102 мг), йодид міді (I) (27 мг), ацетонітрил (24 мл) і триетиламін (18 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,65-3,78 (4H, м), 5,15 (2H, c), 6,59 (1H, c), 6,73 (1H, d, J=8,1 Гц), 6,90-7,06 (4H, м), 7,14-7,41 (5H, м), 7,68 (1H, d, J=2,7 Гц), 8,35 (1H, c).

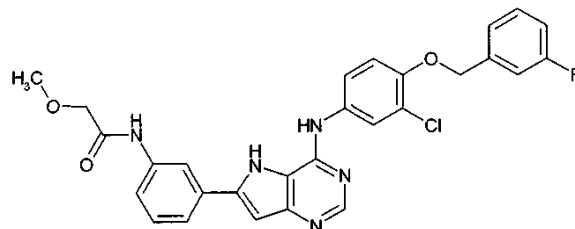
(ii) Одержання 6-(3-амінофеніл)-N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

Вказану в заголовку сполуку (673 мг) одержували як коричневий кристалічний порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 81 (iii) використовуючи 6-[(3-амінофеніл)етиніл]-N4-{3-хлор-4-

[(3-фторбензил)окси]феніл}піримідин-4,5-діамін (1,30 г), йодид міді (I) (54 мг) і N,N-диметилформамід (7,0 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 5,23 (2H, c), 5,31 (2H, c), 6,58-6,65 (1H, м), 6,75 (1H, c), 6,94-7,01 (2H, м), 7,13-7,34 (5H, м), 7,43-7,50 (1H, м), 7,57 (1H, dd, J=8,9, 2,6 Гц), 8,19 (1H, d, J=2,1 Гц), 8,32 (1H, c), 9,13 (1H, c), 11,40(1H, c).

Приклад 84



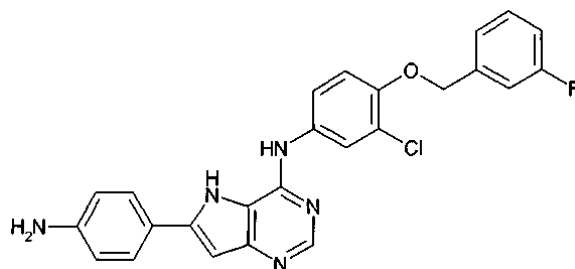
Одержання

N-{3-[4-((3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]феніл}-2-метоксиацетаміду

Вказану в заголовку сполуку (42,9 мг) одержували як блідо-коричневий кристалічний порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 82 використовуючи 6-(3-амінофеніл)-N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-амін (80 мг), метоксиоцтової кислоти (31 мг), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (67 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (54 мг), триетиламін (0,1 мл) і N,N-диметилформамід (5 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 3,42 (3H, c), 4,06 (2H, c), 5,24 (2H, c), 6,87 (1H, c), 7,13-7,36 (4H, м), 7,44-7,69 (5H, м), 8,19-8,26 (2H, м), 8,35 (1H, c), 9,25 (1H, c), 9,95 (1H, c), 11,56 (1H, c).

Приклад 85



Одержання 6-(4-амінофеніл)-N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

(i) Одержання 6-[(4-амінофеніл)етиніл]-N4-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}піримідин-4,5-діаміну

Вказану в заголовку сполуку (1,12 г) одержували як жовту тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 81 (ii) використовуючи N4-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-6-йодпіримідин-4,5-діамін (1,50 г), 4-амінофенілацетилен (411 мг), дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію (II) (112 мг), йодид міді (I) (36,5 мг), ацетонітрил (24 мл) і триетиламін (18 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,68 (2H, ш c), 3,94 (2H, ш c), 5,14 (2H, c), 6,58 (1H, ш c), 6,65 (2H, d, J=7,8

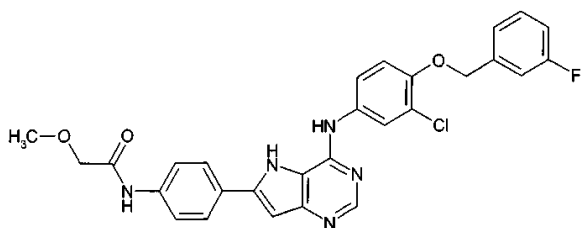
Гц), 6,95 (1H, д, J=9,0 Гц), 6,96-7,06 (1H, м), 7,19-7,43 (6H, м), 7,68 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,34 (1H, с).

(ii) Одержання 6-(4-амінофеніл)-N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

Вказану в заголовку сполуку (768,6 мг) одержували як жовтий кристалічний порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 81 (iii) використовуючи 6-[(4-амінофеніл)етиніл]-N4-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}піримідин-4,5-діамін (1,11 г), йодид міді (I) (46 мг) і N,N-диметилформамід (6,0 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 5,22 (2H, с), 5,53 (2H, с), 6,65-6,70 (3H, м), 7,12-7,35 (4H, м), 7,42-7,61 (4H, м), 8,17 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,28 (1H, с), 8,99 (1H, с), 11,21 (1H, ш с).

Приклад 86

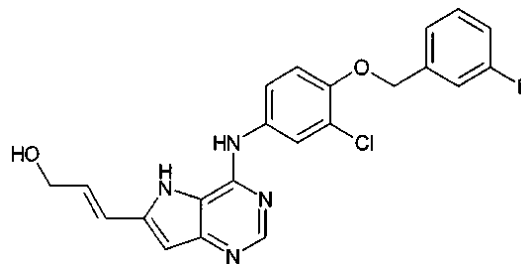


Одержання N-{4-[4-((3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]феніл}-2-метоксиацетаміду

Розчин 6-(4-амінофеніл)-N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну (100 мг), метоксиоцтової кислоти (29,4 мг), гідрохлориду 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (94 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (75 мг) і триетиламін (0,23 мл) в N,N-диметилформаміді (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г. До реакційної системи додавали метоксиоцтову кислоту (29,4 мг), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (94 мг) і моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (75 мг), і суміш перемішували 24 г. До реакційної системи додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску, і залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією (основний силікагель, елюент, етилацетат→метанол:етилацетат=14:85) одержуючи вказану в заголовку сполуку (63,5 мг) як блідо-коричневий кристалічний порошок.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 3,40 (3H, с), 4,04 (2H, с), 5,23 (2H, с), 6,90 (1H, с), 7,12-7,21 (1H, м), 7,23-7,35 (3H, с), 7,43-7,49 (1H, м), 7,52-7,60 (1H, м), 7,78-7,87 (4H, м), 8,19 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,33 (1H, с), 9,07 (1H, с), 9,97 (1H, с), 11,45 (1H, с).

Приклад 87



Одержання (2E)-3-[4-((3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]проп-2-ен-1-олу

(i) Одержання (2E)-5-[5-аміно-6-((3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно)піримідин-4-іл]пент-2-ен-4-ін-1-олу

Вказану в заголовку сполуку (188,2 мг) одержували як коричневу тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 81 (ii) використовуючи N4-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-6-йодпіримідин-4,5-діамін (300 мг), 2-пентен-4-ін-1-ол (58 мг), дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію (II) (22,5 мг), йодид міді (I) (7,3 мг), ацетонітрил (6,0 мл) і триетиламін (4,5 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 4,06-4,15 (2H, м), 5,06 (1H, т, J=5,4 Гц), 5,21 (2H, с), 5,45 (2H, ш с), 5,98-6,07 (1H, м), 6,46-6,57 (1H, м), 7,12-7,34 (4H, м), 7,39-7,59 (2H, м), 7,92-7,99 (2H, м), 8,55 (1H, ш с).

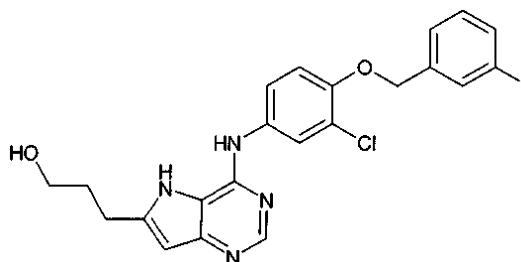
(ii) Одержання (2E)-3-[4-((3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]проп-2-ен-1-олу

Вказану в заголовку сполуку (98 мг) одержували як блідо-жовтий кристалічний порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 81 (iii) використовуючи

(2E)-5-[5-аміно-6-((3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно)піримідин-4-іл]пент-2-ен-4-ін-1-ол (170 мг), йодид міді (I) (7,6 мг) і N,N-диметилформамід (1,5 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 4,16-4,24 (2H, м), 5,02-5,09 (1H, м), 5,22 (2H, с), 6,40-6,52 (2H, м), 6,66 (1H, д, J=15,9 Гц), 7,13-7,34 (4H, м), 7,41-7,50 (1H, м), 7,52-7,60 (1H, м), 8,17 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,29 (1H, с), 9,13 (1H, ш с), 11,38 (1H, ш с).

Приклад 88



Одержання 3-[4-((3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]пропан-1-олу

(i) Одержання 5-[5-аміно-6-((3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно)піримідин-4-іл]пент-4-ін-1-олу

До розчину N4-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-6-йодпіримідин-4,5-діаміну (300 мг) і 4-пентин-1-олу (65 мг) в ацетонітрил-триетиламін (6,0 мл-4,5 мл) додавали дихло-

рид біс(трифенілфосфін)паладію (II) (22,5 мг) і йодид міді (I) (7,3 мг) при кімнатній температурі, і суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері аргону 24 г. До реакційної системи додавали 4-пентин-1-ол (65 мг), дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію (II) (22,5 мг) і йодид міді (I) (7,3 мг) і суміш перемішували при 60°C протягом 2 г. Після концентрування при пониженому тиску, залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією (основний силікагель, елюент, етилацетат→метанол:етилацетат=1:19) одержуючи вказану в заголовку сполуку (157,2 мг) як жовту тверду речовину.

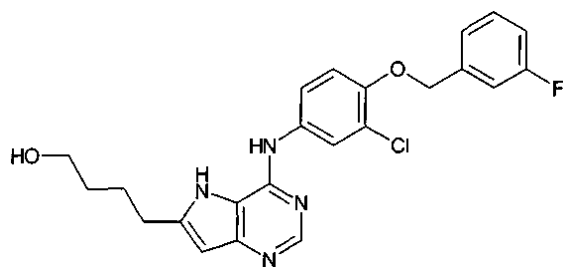
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 1,66-1,79 (2H, м), 2,43-2,58 (2H, м), 3,53 (2H, к, J=5,4 Гц), 4,61 (1H, т, J=5,1 Гц), 5,20 (2H, с), 5,31 (2H, с), 7,11-7,21 (2H, м), 7,25-7,33 (2H, м), 7,39-7,50 (1H, м), 7,55 (1H, дд, J=9,0, 2,1 Гц), 7,92-7,94 (2H, м), 8,50 (1H, с).

(ii) Одержання 3-[4-({3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]пропан-1-олу

Суміш 5-[5-аміно-6-({3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}аміно)піримідин-4-іл]пент-4-ін-1-олу (140 мг) і йодиду міді (I) (19 мг) в N,N-диметилформаміді (2,0 мл) перемішували при 80°C протягом 5 г. Після концентрування при пониженому тиску, залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією (основний силікагель, елюент, етилацетат→метанол:етилацетат=15:85) одержуючи вказану в заголовку сполуку (95,2 мг) як блідо-коричневий кристалічний порошок.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 1,79-1,91 (2H, м), 2,84 (2H, т, J=7,8 Гц), 3,44-3,52 (2H, м), 4,62-4,68 (1H, м), 5,22 (2H, с), 6,24 (1H, с), 7,13-7,35 (4H, м), 7,43-7,59 (2H, м), 8,17 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,29 (1H, с), 9,01 (1H, ш с), 10,94-11,05 (1H, м).

Приклад 89



Одержання 4-[4-({3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]бутан-1-олу

(i) Одержання 6-[5-аміно-6-({3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}аміно)піримідин-4-іл]гекс-5-ин-1-олу

Вказану в заголовку сполуку (242 мг) одержували як коричневу тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 81 (ii) використовуючи N4-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-6-йодпіримідин-4,5-діамін (300 мг), 5-гексин-1-ол (94,2 мг), дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію (II) (22,5 мг), йодид міді (I) (7,3 мг), ацетонітрил (6,0 мл) і триетиламін (4,5 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 1,51-1,69 (4H, м), 2,39-2,58 (2H, м), 3,41-3,47 (2H, м), 4,46 (1H, т, J=4,8

Гц), 5,20 (2H, с), 5,28 (2H, ш с), 7,12-7,22 (2H, м), 7,25-7,33 (2H, м), 7,41-7,49 (1H, м), 7,55 (1H, дд, J=8,6, 2,9 Гц), 7,89-7,96 (2H, м), 8,50 (1H, с).

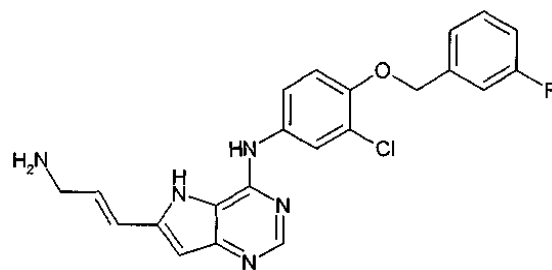
(ii) Одержання 4-[4-({3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]бутан-1-олу

Вказану в заголовку сполуку (109 мг) одержували як блідо-коричневий кристалічний порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 81 (iii) використовуючи

6-[5-аміно-6-({3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}аміно)піримідин-4-іл]гекс-5-ин-1-ол (220 мг), йодид міді (I) (9,5 мг) і N,N-диметилформамід (4,0 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 1,44-1,56 (2H, м), 1,67-1,81 (2H, м), 2,80 (2H, т, J=7,8 Гц), 3,45 (2H, т, J=6,0 Гц), 4,40-4,50 (1H, м), 5,21 (2H, с), 6,22 (1H, с), 7,12-7,32 (4H, м), 7,42-7,55 (2H, м), 8,15 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,27 (1H, с), 8,98 (1H, с), 10,93 (1H, ш с).

Приклад 90



Одержання 6-[(1E)-3-амінопроп-1-еніл]-N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

(i) Одержання трет-бутил (2E)-5-[5-аміно-6-({3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}аміно)піримідин-4-іл]пент-2-ен-4-інілкарбамату

Вказану в заголовку сполуку (373,8 мг) одержували як жовту тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 81 (ii) використовуючи N4-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-6-йодпіримідин-4,5-діамін (600 мг), трет-бутил пент-2-ен-4-інілкарбамат (0,26 г), дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію (II) (44,6 мг), йодид міді (I) (14,5 мг), ацетонітрил (12 мл) і триетиламін (9 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 1,40 (9H, с), 3,66-3,75 (2H, м), 5,21 (2H, с), 5,49 (2H, ш с), 5,91 (1H, д, J=10,2 Гц), 6,30-6,42 (1H, м), 7,12-7,25 (3H, м), 7,27-7,36 (2H, м), 7,42-7,51 (1H, м), 7,54-7,62 (1H, м), 7,93-7,99 (2H, м), 8,58 (1H, с).

(ii) Одержання трет-бутил (2E)-3-[4-({3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-a]піримідин-6-іл]проп-2-енілкарбамату

Вказану в заголовку сполуку (189 мг) одержували як блідо-коричневий кристалічний порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 81 (iii) використовуючи трет-бутил (2E)-5-[5-аміно-6-({3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}аміно)піримідин-4-іл]пент-2-ен-4-інілкарбамат (350 мг), йодид міді (I) (12,7 мг) і N,N-диметилформамід (2,0 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 1,41 (9H, с), 3,73-3,85 (2H, м), 5,23 (2H, с), 6,22-6,36 (1H, м), 6,48-6,62 (2H, м), 7,14-7,38 (5H, м), 7,42-7,50 (1H, м), 7,52-

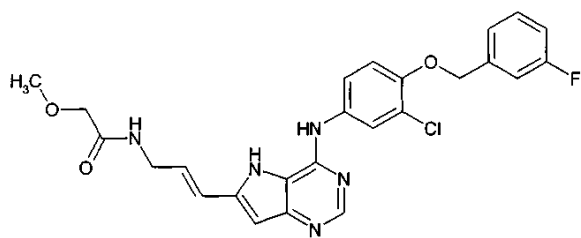
7,62 (1H, м), 8,18 (1H, с), 8,30 (1H, с), 9,06 (1H, ш с), 11,29 (1H, ш с).

(iii) Одержання 6-[(1E)-3-амінопроп-1-еніл]-N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

До розчину трет-бутил (2E)-3-[4-[(3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл]аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]проп-2-енілкарбамату (150 мг) в тетрагідрофурані (6,0 мл) додавали 2N хлорводневу кислоту (3,0 мл) при кімнатній температурі і суміш перемішували при 60°C протягом 2 г. Додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію до підлуження реакційної системи. Після екстракції хлороформом, органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Одержані кристали збирали фільтруванням. Кристали промивали діізопропіловим етером одержуючи вказану в заголовку сполуку (104 мг) як блідо-коричневий кристалічний порошок.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 3,42 (2H, д, J=4,2 Гц), 5,22 (2H, с), 6,41-6,50 (2H, м), 6,62 (1H, д, J=15,9 Гц), 7,12-7,35 (4H, м), 7,42-7,50 (1H, м), 7,57-7,60 (1H, м), 8,18 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,28 (1H, с), 9,20 (1H, ш с), 11,39 (1H, ш с).

Приклад 91

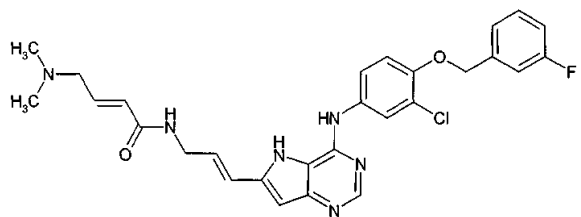


Одержання N-{(2E)-3-[4-[(3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл]аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]проп-2-еніл}-2-метоксиацетаміду

Вказану в заголовку сполуку (23,2 мг) одержували як блідо-коричневий кристалічний порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 82 використовуючи 6-[(1E)-3-амінопроп-1-еніл]-N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-амін (30 мг), метоксиоцтову кислоту (14 мг), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (55 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (44 мг), триетиламін (0,1 мл) і N,N-диметилформамід (5 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 3,34 (3H, с), 3,87 (2H, с), 3,95 (2H, т, J=5,4 Гц), 5,21 (2H, с), 6,35 (1H, дт, J=16,2, 5,7 Гц), 6,47 (1H, с), 6,56 (1H, д, J=16,2 Гц), 7,12-7,32 (4H, м), 7,41-7,50 (1H, м), 7,62 (1H, дд, J=9,0, 2,7 Гц), 8,16-8,25 (2H, м), 8,28 (1H, с), 9,37-9,52 (1H, м), 11,67-11,84 (1H, м).

Приклад 92

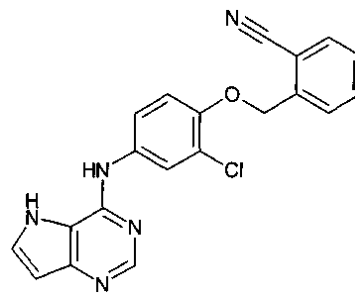


Одержання (2E)-N-{(2E)-3-[4-[(3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл]аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]проп-2-еніл}-4-(диметиламіно)бут-2-енаміде

Вказану в заголовку сполуку (25,6 мг) одержували як блідо-жовтий кристалічний порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 82 використовуючи 6-[(1E)-3-амінопроп-1-еніл]-N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-амін (40 мг), (2E)-4-(диметиламіно)бут-2-енової кислоти гідрохлорид (31 мг), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (72 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (58 мг), триетиламін (0,13 мл) і N,N-диметилформамід (5 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 2,15 (6H, с), 3,00 (2H, д, J=6,3 Гц), 3,97-4,06 (2H, м), 5,23 (2H, с), 6,10 (1H, д, J=15,3 Гц), 6,27-6,40 (1H, м), 6,51 (1H, с), 6,55-6,68 (2H, м), 7,14-7,36 (4H, м), 7,43-7,60 (2H, м), 8,17 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,31 (1H, с), 8,41-8,45 (1H, м), 9,01 (1H, с), 11,22 (1H, ш с).

Приклад 93

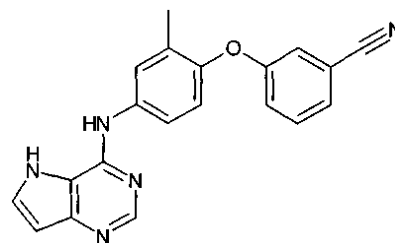


Одержання 2-[(2-хлор-4-(5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іламіно)фенокси]метил]бензонітрилу

Вказану в заголовку сполуку (272 мг) одержували за реакцією подібною описаній в Прикладі 2 (ii) використовуючи 4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин (200 мг) і 2-[(4-аміно-2-хлорфенокси)метил]бензонітрil (337 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 5,33 (2H, с), 6,49 (1H, с), 7,32 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,57-7,68 (3H, м), 7,78-7,80 (2H, м), 7,94 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,20 (1H, м), 8,36 (1H, с), 9,32 (1H, ш с), 11,1 (1H, ш с).

Приклад 94



Одержання 3-[2-метил-4-(5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іламіно)фенокси]бензонітрil

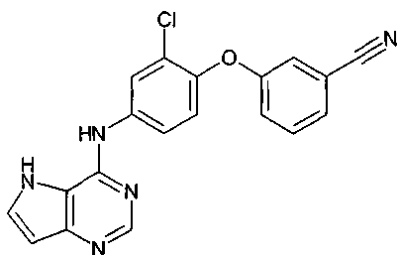
Вказану в заголовку сполуку (338 мг) одержували за реакцією подібною описаній в Прикладі 2 (ii) використовуючи 4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин (200 мг) і 3-(4-аміно-2-метилфенокси)бензонітрil (292 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,16 (3H, с), 6,49 (1H, с), 7,06 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,21 (1H, м), 7,35 (1H, с),

209

7,51-7,59 (2H, м), 7,69 (1H, м), 7,80-7,83 (2H, м), 8,35 (1H, с), 9,26 (1H, с), 11,1 (1H, ш с).

Приклад 95

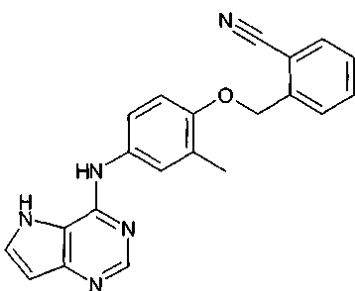


Одержання 3-[2-хлор-4-(5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-іламіно)фенокси]бензонітрилу

Вказану в заголовку сполуку (230 мг) одержували за реакцією подібною описаній в Прикладі 2 (ii) використовуючи 4-хлор-5Н-піроло[3,2-d]піримідин (150 мг) і 3-(4-аміно-2-хлорфенокси)бензонітрил (219 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 6,53 (1H, с), 7,26 (1H, м), 7,32 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,45 (1H, с), 7,58 (2H, д, J=5,7 Гц), 7,70-7,73 (2H, м), 8,41 (2H, с), 9,50 (1H, с), 11,1 (1H, ш с).

Приклад 96

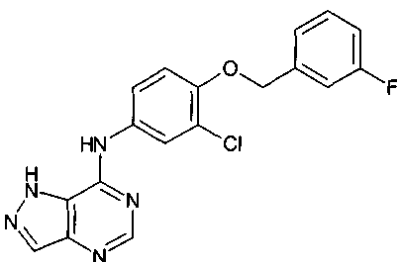


Одержання 2-[[2-метил-4-(5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-іламіно)фенокси]метил]бензонітрилу

Вказану в заголовку сполуку (250 мг) одержували за реакцією подібною описаній в Прикладі 2 (ii) використовуючи 4-хлор-5Н-піроло[3,2-d]піримідин (200 мг) і 2-[(4-аміно-2-метилфенокси)метил]бензонітрил (310 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,24 (3H, с), 5,26 (2H, с), 6,46 (1H, т, J=1,5 Гц), 7,08 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,58-7,68 (4H, м), 7,78 (2H, д, J=4,2 Гц), 7,94 (1H, д, J=7,5 Гц), 8,29 (1H, с), 9,02 (1H, ш с), 11,1 (1H, ш с).

Приклад 97



Одержання Н-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-1Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-аміну

91508

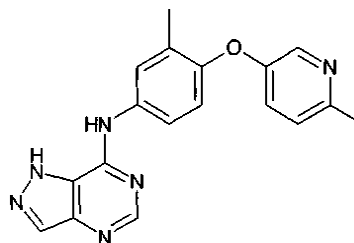
210

Суміш

7-(метилтіо)-1Н-піразоло[4,3-d]піримідину (сполука відома з літератури: J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 2418) (150 мг), 3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]аніліну (227 мг) і гідрохлориду піридину (156 мг) в 1-метил-2-піролідоні (3 мл) перемішували при 120°C протягом 10 г. Після завершення реакції, суміш розводили етилацетатом і промивали насиченим водним гідрокарбонатом натрію і насиченим розсоллом. Органічний шар концентрували при пониженому тиску, і залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат=1/3→1/10) одержуючи вказану в заголовку сполуку (220 мг, вихід 61%) як біло-жовту тверду речовину.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 5,15 (2H, с), 6,96 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,03 (1H, м), 7,20-7,26 (2H, м), 7,36 (1H, дт, J=5,7, 8,4 Гц), 7,71 (1H, дд, J=2,7, 9,0 Гц), 7,81 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,14 (1H, с), 8,57 (1H, с).

Приклад 98

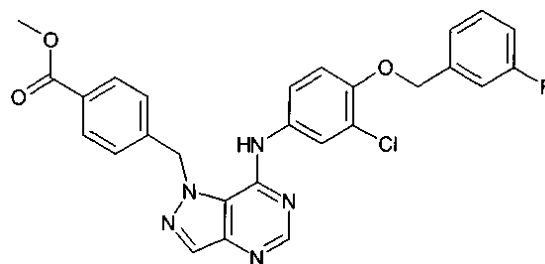


Одержання N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-1Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-аміну

Вказану в заголовку сполуку (195 мг) одержували як коричневу тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 97 використовуючи 7-(метилтіо)-1Н-піразоло[4,3-d]піримідин (150 мг), 3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]анілін (193 мг) і гідрохлорид піридину (156 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,13 (3H, с), 6,89 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,11 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,15 (1H, дд, J=2,7, 8,4 Гц), 7,50 (1H, дд, J=2,7, 9,0 Гц), 7,68 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,14 (1H, с), 8,25 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,58 (1H, с).

Приклад 99



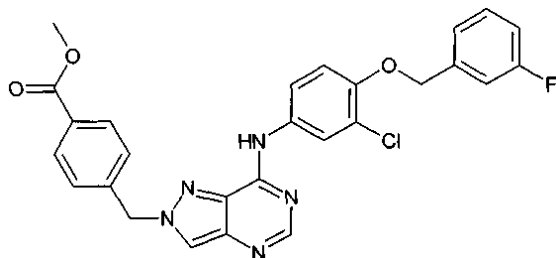
Одержання метил 4-{[7-({3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно]-1Н-піразоло[4,3-d]піримідин-1-іл]метил}бензоату

Вказану в заголовку сполуку (45 мг) одержували як коричневу тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 97 використовуючи метил 4-{[7-(метилтіо)-1Н-піразоло[4,3-d]піримідин-1-іл]метил}бензоат (120 мг), 3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]анілін (87 мг) і гідрохлорид піридину (60 мг).

211

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 3,94 (3H, с), 5,11 (2H, с), 5,90 (2H, с), 6,34 (1H, ш с), 6,85 (1H, д, J=8,7 Гц), 6,94 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,01 (1H, м), 7,16-7,22 (2H, м), 7,32 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,35 (1H, м), 8,14 (2H, д, J=8,7 Гц), 8,18 (1H, с), 8,51 (1H, с).

Приклад 100

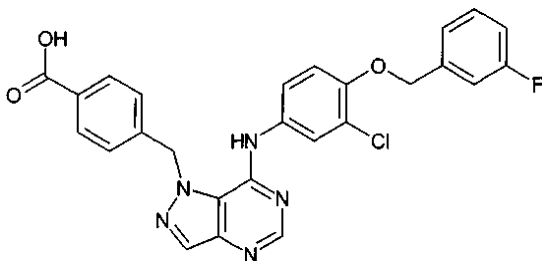


Одержання метил 4-[[7-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-2-іл]метил]бензоату

Вказану в заголовку сполуку (140 мг) одержували як біло-жовту тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 97 використовуючи метил 4-[[7-(метилтіо)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-2-іл]метил]бензоат (150 мг), 3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)анілін (109 мг) і гідрохлорид піридину (75 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 3,92 (3H, с), 5,16 (2H, с), 5,62 (2H, с), 6,97 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,02 (1H, м), 7,18-7,42 (4H, м), 7,55-7,68 (2H, м), 8,00-8,08 (4H, м), 8,50 (1H, с).

Приклад 101



Одержання 4-[[7-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-1H-піразоло[4,3-d]піримідин-1-іл]метил]бензойної кислоти

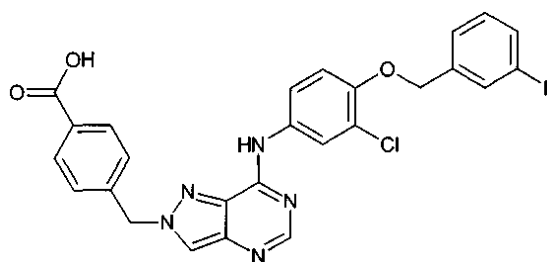
До розчину метил 4-[[7-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-1H-піразоло[4,3-d]піримідин-1-іл]метил]бензоату (25 мг) в змішаному розчиннику тетрагідрофуран/метанол (1:1, 1 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (0,5 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Після завершення реакції, додавали при охолодженні льодом 1N водний розчин хлорводневої кислоти (0,5 мл) і воду (1 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Одержану тверду речовину збирали фільтруванням, і промивали діізопропіловим етером і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (16 мг) як біло-жовті кристали.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 5,24 (2H, с), 6,10 (2H, с), 7,13-7,31 (5H, м), 7,42-7,47 (2H, м), 7,70 (1H, м), 7,83-7,91 (2H, м), 8,27 (1H, с), 8,35 (1H, с), 8,81 (1H, с), 12,9 (1H, ш с).

Приклад 102

91508

212



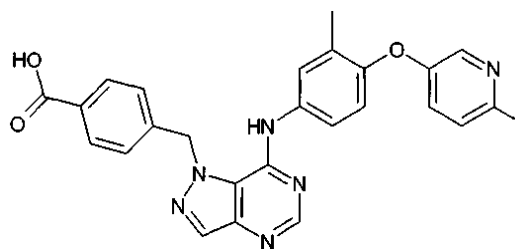
Одержання

4-[[7-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-2-іл]метил]бензойної кислоти

Вказану в заголовку сполуку (130 мг) одержували як біло-жовті кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 101 використовуючи метил 4-[[7-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-2-іл]метил]бензоат (150 мг) і 1N водний розчин гідроксиду натрію (6 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 5,26 (2H, с), 5,85 (2H, с), 7,15-7,32 (4H, м), 7,41 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,45 (1H, м), 7,72 (1H, дд, J=2,4, 8,7 Гц), 7,94 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,06 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,65 (1H, с), 8,85 (1H, с), 11,4 (1H, ш с).

Приклад 103



Одержання 4-[[7-((3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)аміно)-1H-піразоло[4,3-d]піримідин-1-іл]метил]бензойної кислоти

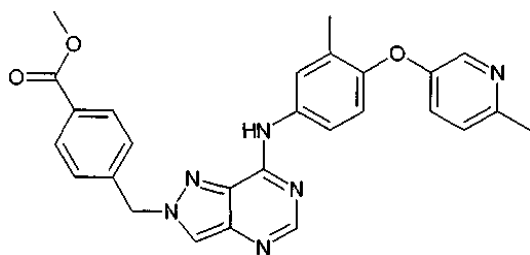
Метил 4-[[7-((3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)аміно)-1H-піразоло[4,3-d]піримідин-1-іл]метил]бензоат одержували як суміш з 1-метил-2-піроліденом за реакцією подібною описаній в Прикладі 97 використовуючи метил 4-[[7-(метилтіо)-1H-піразоло[4,3-d]піримідин-1-іл]метил]бензоат (120 мг), 3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)анілін (87 мг) і гідрохлорид піридину (60 мг).

Вказану в заголовку сполуку (20 мг) одержували як жовті кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 101 використовуючи згадану вище суміш і 1N водний розчин гідроксиду натрію (1 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,17 (3H, с), 2,43 (3H, с), 6,12 (2H, с), 6,91 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,12-7,24 (4H, м), 7,38-7,47 (2H, м), 7,85 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,16 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,28 (1H, с), 8,35 (1H, с), 8,81 (1H, с).

Приклад 104

213

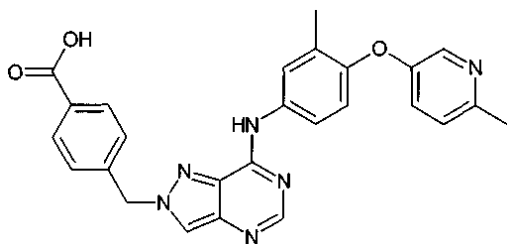


Одержання метил 4-[[7-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-2Н-піразоло[4,3-д]піримідин-2-іл]метил]бензоату

Вказану в заголовку сполуку (160 мг) одержували як блідо-жовті кристали за реакцією подібної описаній в Прикладі 97 використовуючи метил 4-[[7-(метилтіо)-2Н-піразоло[4,3-д]піримідин-2-іл]метил]бензоат (150 мг), 3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]анілін (93 мг) і гідрохлорид піридину (75 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,27 (3H, c), 2,52 (3H, c), 3,91 (3H, c), 5,60 (2H, c), 6,90 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,08-7,09 (2H, м), 7,31 (1H, c), 7,66 (1H, дд, J=3,0, 9,0 Гц), 7,76 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,86 (1H, м), 8,02 (2H, c), 8,04 (1H, c), 8,25 (1H, м), 8,51 (1H, c).

Приклад 105

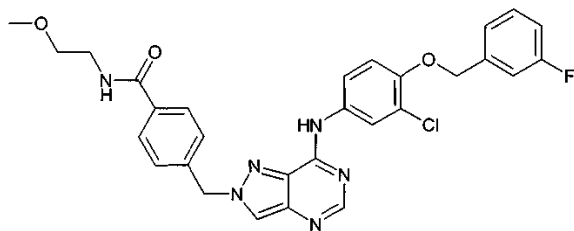


Одержання 4-[[7-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-2Н-піразоло[4,3-д]піримідин-2-іл]метил]бензойної кислоти

Вказану в заголовку сполуку (120 мг) одержували як білі кристали за реакцією подібної описаній в Прикладі 101 використовуючи метил 4-[[7-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-2Н-піразоло[4,3-д]піримідин-2-іл]метил]бензоат (150 мг) і 1N водний розчин гідроксиду натрію (3 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,17 (3H, c), 2,43 (3H, c), 5,80 (2H, c), 6,93 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,13-7,23 (2H, м), 7,37 (2H, д, J=7,8 Гц), 7,84 (1H, дд, J=2,1, 9,0 Гц), 7,92-7,97 (2H, м), 8,15 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,32 (1H, c), 8,67 (1H, c), 10,09 (1H, c), 13,0 (1H, ш c).

Приклад 106



Одержання 4-[[7-((3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно)-2Н-піразоло[4,3-

91508

214

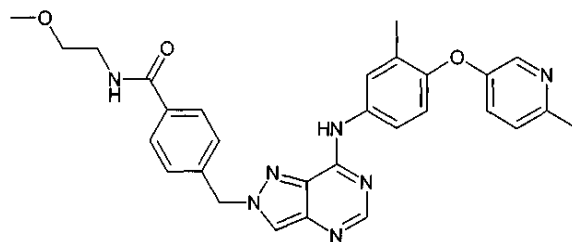
d]піримідин-2-іл]метил}-N-(2-метоксиетил)бензаміду

Розчин

4-[[7-((3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно)-2Н-піразоло[4,3-д]піримідин-2-іл]метил]бензойної кислоти (45 мг), 2-метоксиетиламіну (9 мг), 1-гідроксибензотриазолу (18 мг), гідрохлориду 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодііміду (26 мг) і триетиламіну (0,08 мл) в N,N-диметилформаміді (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 г. Після завершення реакції, реакційний розчин концентрували при пониженому тиску і залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (основний силікагель; етилацетат) одержуючи вказану в заголовку сполуку (115 мг) як блідо-жовту тверду речовину.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 3,38 (3H, c), 3,54-3,57 (2H, м), 3,63-3,68 (2H, м), 5,12 (2H, c), 5,60 (2H, c), 6,53 (1H, ш c), 6,97 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,02 (1H, м), 7,20-7,40 (3H, м), 7,31 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,64 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,65 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,79 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,00-8,01 (2H, м), 8,50 (1H, c).

Приклад 107

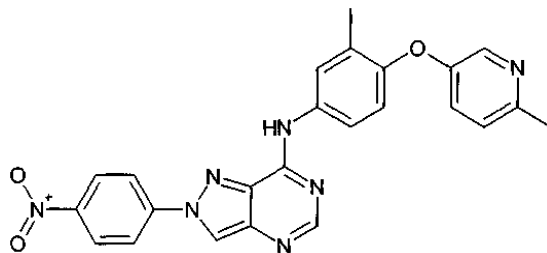


Одержання N-(2-метоксиетил)-4-[[7-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-2Н-піразоло[4,3-д]піримідин-2-іл]метил]бензаміду

Вказану в заголовку сполуку (30 мг) одержували як білі кристали за реакцією подібної описаній в Прикладі 106 використовуючи 4-[[7-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-2Н-піразоло[4,3-д]піримідин-2-іл]метил]бензойну кислоту (45 мг), 2-метоксиетиламін (10 мг), 1-гідроксибензотриазол (20 мг), гідрохлорид 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодііміду (28 мг) і триетиламін (0,08 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,29 (3H, c), 2,53 (3H, c), 3,38 (3H, c), 3,54-3,57 (2H, м), 3,63-3,68 (2H, м), 5,62 (2H, c), 6,51 (1H, ш c), 6,93 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,09-7,10 (2H, м), 7,34 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,62-7,69 (2H, м), 7,76 (1H, м), 7,80 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,02 (1H, c), 8,26 (1H, м), 8,51 (1H, c).

Приклад 108



Одержання N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-2-(4-нітрофеніл)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-аміну

(i) Одержання 7-(метилтіо)-2-(4-нітрофеніл)-2H-піразоло[4,3-d]піримідину

До розчину 7-(метилтіо)-1H-піразоло[4,3-d]піримідину (500 мг) в N,N-диметилформаміді (10 мл) додавали трет-бутоксид калію (405 мг) при охолодженні льодом, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Пізніше додавали 1-фтор-4-нітробензол (465 мг) і суміш перемішували при 70°C протягом 30 хв. Після завершення реакції, до реакційної суміші додавали воду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Одержану тверду речовину збирали фільтруванням, промивали діізопропіловим етером і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (860 мг) як коричневі кристали.

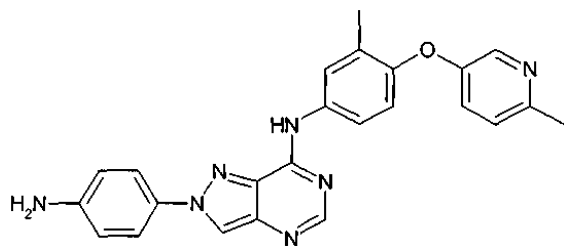
¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 2,72 (3H, c), 8,39 (2H, d, J=8,7 Гц), 8,46 (2H, d, J=8,7 Гц), 8,76 (1H, c), 9,64 (1H, c).

(ii) Одержання N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-2-(4-нітрофеніл)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-аміну

Вказану в заголовку сполуку (667 мг) одержували як блідо-жовту тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 97 використовуючи 7-(метилтіо)-2-(4-нітрофеніл)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин (430 мг), 3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]анілін (321 мг) і гідрохлорид піридину (259 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,32 (3H, c), 2,54 (3H, c), 6,95 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,07-7,15 (2H, м), 7,71 (1H, dd, J=2,7, 8,4 Гц), 7,80-7,81 (2H, м), 8,12 (2H, d, J=9,3 Гц), 8,25 (1H, dd, J=0,6, 2,7 Гц), 8,45 (2H, d, J=9,3 Гц), 8,55 (1H, c), 8,57 (1H, c).

Приклад 109



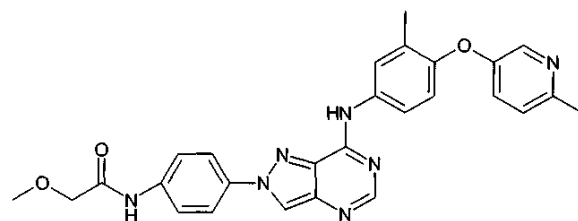
Одержання 2-(4-амінофеніл)-N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-аміну

До розчину N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-2-(4-нітрофеніл)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-аміну (200 мг) в змішаному розчиннику етанол/вода (9:1, 6 мл) додавали хлорид кальцію (90%, 28 мг) і суміш перемішували при 100°C протягом 10 хв. Відновлене залізо (90%, 164 мг) додавали при кімнатній температурі, і суміш перемішували при 100°C протягом 5 г. Після завершення реакції, реакційну суміш фільтрували (целіт), і фільтрат концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали воду, суміш розводили етилацетатом і промивали водою і насиченим розсоллом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колон-

ковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/метиленхлорид =10/1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (140 мг) як білу тверду речовину.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 2,20 (3H, c), 2,44 (3H, c), 5,55 (2H, c), 6,71-6,74 (2H, м), 6,95-6,98 (1H, м), 7,18-7,23 (2H, м), 7,73-7,76 (2H, м), 7,901 (1H, м), 8,03 (1H, ш c), 8,18 (1H, ш c), 8,34 (1H, ш c), 8,94 (1H, ш c), 10,05 (1H, ш c).

Приклад 110

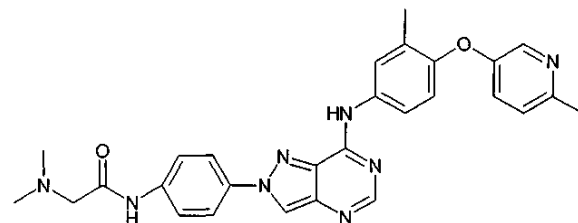


Одержання 2-метокси-N-{4-[7-({3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно]-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-2-іл]феніл}ацетаміду

Вказану в заголовку сполуку (64 мг) одержували як білі кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 106 використовуючи 2-(4-амінофеніл)-N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-амін (100 мг), метоксиоцтову кислоту (30 мг), 1-гідроксибензотриазол (48 мг), гідрохлорид 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодіміду (68 мг) і триетиламін (0,20 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,26 (3H, c), 2,53 (3H, c), 3,55 (3H, c), 4,07 (2H, c), 6,92 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,12-7,25 (2H, м), 7,35-7,45 (3H, м), 7,70-7,83 (4H, м), 8,19 (1H, d, J=2,4 Гц), 8,44 (2H, c), 8,50 (1H, c).

Приклад 111

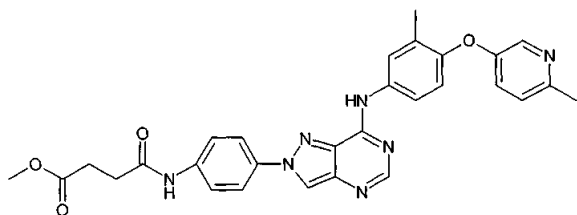


Одержання 2-(N,N-диметиламіно)-N-{4-[7-({3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-2-іл]феніл}ацетаміду

Вказану в заголовку сполуку (60 мг) одержували як білі кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 106 використовуючи 2-(4-амінофеніл)-N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-амін (100 мг), гідрохлорид N,N-диметилглїцину (46 мг), 1-гідроксибензотриазол (48 мг), гідрохлорид 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодіміду (68 мг) і триетиламін (0,20 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,31 (3H, c), 2,43 (6H, c), 2,53 (3H, c), 3,14 (2H, c), 6,95 (1H, d, J=9,0 Гц), 7,09-7,11 (2H, м), 7,70-7,76 (2H, м), 7,81-7,85 (5H, м), 8,27 (1H, м), 8,43 (1H, c), 8,55 (1H, c), 9,35 (1H, ш c).

Приклад 112

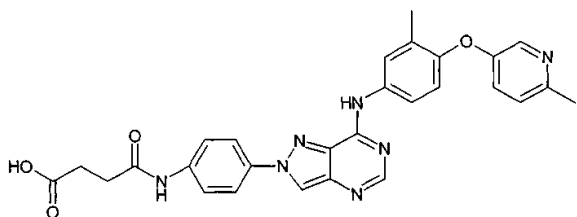


Одержання метил 4-((4-[7-((3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)аміно)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-2-іл]феніл)аміно)-4-оксобутаноату

Вказану в заголовку сполуку (175 мг) одержували як білі кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 106 використовуючи 2-(4-амінофеніл)-N-(3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-амін (150 мг), монометильовий естер бурштинової кислоти (66 мг), 1-гідроксибензотриазол (72 мг), гідрохлорид 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодііміду (102 мг) і триетиламін (0,30 мл).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,30 (3H, c), 2,53 (3H, c), 2,73-2,75 (2H, м), 2,79-2,81 (2H, м), 3,75 (3H, c), 6,94 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,10-7,12 (2H, м), 7,69-7,74 (3H, м), 7,79-7,82 (4H, м), 8,08 (1H, ш с), 8,27 (1H, дд, $J=0,6, 2,4$ Гц), 8,42 (1H, c), 8,53 (1H, c).

Приклад 113

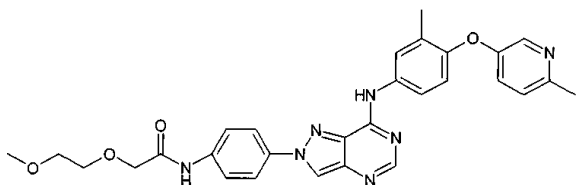


Одержання 4-((4-[7-((3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)аміно)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-2-іл]феніл)аміно)-4-оксобутанової кислоти

Вказану в заголовку сполуку (98 мг) одержували як білі кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 101 використовуючи метил 4-((4-[7-((3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)аміно)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-2-іл]феніл)аміно)-4-оксобутаноат (175 мг) і 1N водний розчин гідроксиду натрію (0,5 мл).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,21 (3H, c), 2,44 (3H, c), 2,50-2,61 (4H, м), 6,97 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 7,20-7,22 (2H, м), 7,81-7,93 (4H, м), 8,03-8,09 (3H, м), 8,18 (1H, м), 8,36 (1H, c), 9,13 (1H, c), 10,2 (1H, ш с), 10,3 (1H, c).

Приклад 114

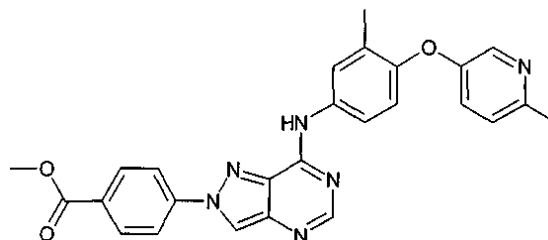


Одержання 2-(2-метоксиетокси)-N-(4-[7-((3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)аміно)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-2-іл]феніл)ацетаміду

Вказану в заголовку сполуку (88 мг) одержували як білі кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 106 використовуючи 2-(4-амінофеніл)-N-(3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-амін (130 мг), (2-метоксиетокси)оцтову кислоту (58 мг), 1-гідроксибензотриазол (62 мг), гідрохлорид 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодііміду (88 мг) і триетиламін (0,26 мл).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,30 (3H, c), 2,53 (3H, c), 3,52 (3H, c), 3,63-3,66 (2H, м), 3,80-3,82 (2H, м), 4,16 (2H, c), 6,94 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,07-7,10 (2H, м), 7,71 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,80 (1H, м), 7,83 (4H, c), 8,27 (1H, c), 8,43 (1H, c), 8,54 (1H, c), 9,16 (1H, c).

Приклад 115



Одержання метил 4-[7-((3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)аміно)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-2-іл]бензоату

(i) Одержання метил 4-[7-(метилтіо)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-2-іл]бензоату

До розчину 7-(метилтіо)-1H-піразоло[4,3-d]піримідину (100 мг) і метил 4-фторбензоату (102 мг) в 1-метил-2-піролідоні (2 мл) додавали карбонат калію (125 мг), і суміш перемішували при 120°C протягом 3 г. Після завершення реакції, до реакційної суміші додавали воду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Одержану тверду речовину збирали фільтруванням, промивали діізопропіловим етером і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (90 мг) як жовті кристали.

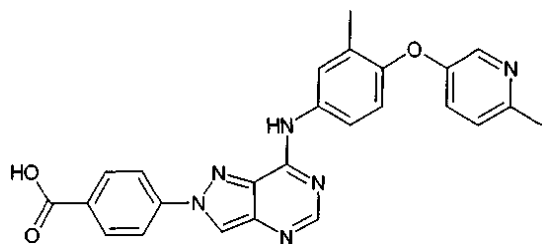
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,76 (3H, c), 3,98 (3H, c), 8,04 (2H, д, $J=8,4$ Гц), 8,24 (2H, д, $J=8,4$ Гц), 8,63 (1H, c), 8,77 (1H, c).

(ii) Одержання метил 4-[7-((3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)аміно)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-2-іл]бензоату

Вказану в заголовку сполуку (135 мг) одержували як блідо-жовту тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 97 використовуючи метил 4-[7-(метилтіо)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-2-іл]бензоат (115 мг), 3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)анілін (82 мг) і гідрохлорид піридину (66 мг).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,32 (3H, c), 2,54 (3H, c), 3,99 (3H, c), 6,95 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,10-7,12 (2H, м), 7,73 (1H, ДД, $J=2,7, 8,7$ Гц), 7,81-7,82 (2H, м), 8,00 (2H, д, $J=8,4$ Гц), 8,26 (2H, д, $J=8,4$ Гц), 8,27 (1H, c), 8,55 (1H, c), 8,56 (1H, c).

Приклад 116

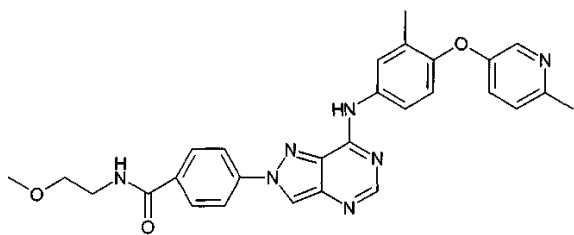


Одержання 4-[7-((3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)аміно)-2Н-піразоло[4,3-д]піримідин-2-іл]бензойної кислоти

Вказану в заголовку сполуку (91 мг) одержували як білі кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 101 використовуючи метил 4-[7-((3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)аміно)-2Н-піразоло[4,3-д]піримідин-2-іл]бензоат (110 мг) і 1N водний розчин гідроксиду натрію (0,4 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,21 (3H, c), 2,44 (3H, c), 6,98 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,21-7,26 (2H, м), 7,90 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 8,03 (1H, м), 8,12-8,22 (6H, м), 8,38 (1H, c), 9,30 (1H, c), 10,3 (1H, ш c).

Приклад 117

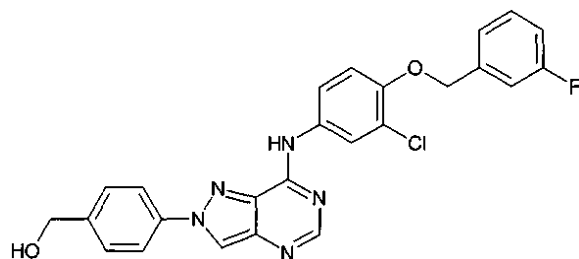


Одержання N-(2-метоксиетил)-4-[7-((3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)аміно)-2Н-піразоло[4,3-д]піримідин-2-іл]бензаміду

Вказану в заголовку сполуку (63 мг) одержували як білі кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 106 використовуючи 4-[7-((3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)аміно)-2Н-піразоло[4,3-д]піримідин-2-іл]бензойну кислоту (75 мг), 2-метоксиетиламін (17 мг), 1-гідроксибензотриазол (34 мг), гідрохлорид 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодііміду (48 мг) і триетиламін (0,14 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,31 (3H, c), 2,54 (3H, c), 3,43 (3H, c), 3,60-3,63 (2H, м), 3,69-3,74 (2H, м), 6,61 (1H, ш c), 6,96 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,10-7,12 (2H, м), 7,72 (1H, дд, J=2,4, 8,4 Гц), 7,81 (1H, т, J=3,3 Гц), 8,00 (4H, c), 8,27 (1H, м), 8,53 (1H, c), 8,55 (1H, c).

Приклад 118



Одержання 4-[7-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-2Н-піразоло[4,3-д]піримідин-2-іл]феніл]метанолу

(i) Одержання 4-[7-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-2Н-піразоло[4,3-д]піримідин-2-іл]бензальдегіду

Вказану в заголовку сполуку (60 мг) одержували як біло-жовті кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 115 (i) використовуючи N-(3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)-1Н-піразоло[4,3-д]піримідин-7-амін (100 мг) і 4-фторбензальдегід (37 мг).

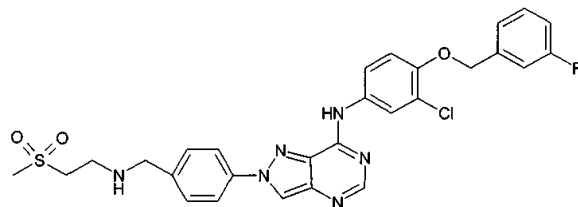
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 5,26 (2H, c), 7,16-7,35 (4H, м), 7,46 (1H, м), 7,93 (1H, дд, J=2,6, 8,8 Гц), 8,18 (2H, д, J=8,4 Гц), 8,30 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,38-8,43 (3H, м), 9,40 (1H, c), 10,1 (1H, c), 10,3 (1H, c).

(ii) Одержання 4-[7-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-2Н-піразоло[4,3-д]піримідин-2-іл]феніл]метанолу

До розчину 4-[7-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-2Н-піразоло[4,3-д]піримідин-2-іл]бензальдегіду (50 мг) в метанолі (2 мл) додавали боргідрид натрію (2 мг) при охолодженні льодом, і суміш перемішували протягом 30 хв. Після завершення реакції, реакційний розчин концентрували при пониженому тиску і залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (тетрагідрофуран/етилацетат=1/1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (20 мг) як білу тверду речовину.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 4,60 (2H, д, J=5,8 Гц), 5,25 (2H, c), 5,38 (1H, т, J=5,8 Гц), 7,16-7,35 (3H, м), 7,49 (1H, м), 7,56 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,93 (1H, м), 8,09 (2H, д, J=8,8 Гц), 8,30 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,38 (1H, c), 9,22 (1H, c), 10,2 (1H, c).

Приклад 119



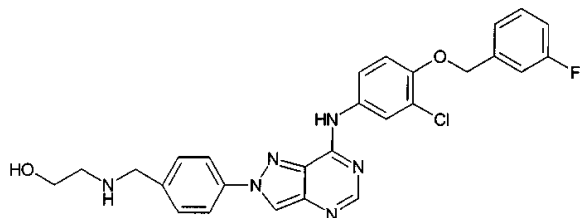
Одержання N-{3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл}-2-[4-((2-(метилсульфоніл)етил)аміно)метил]феніл]-2Н-піразоло[4,3-д]піримідин-7-аміну

До розчину 4-[7-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-2Н-піразоло[4,3-д]піримідин-2-іл]бензальдегіду (80 мг) і гідрохлориду 2-(метилсульфоніл)етиламіну (40 мг) в N,N-диметилформаміді (2 мл) додавали оцтову кислоту (0,02 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (54 мг) і суміш перемішували при цій же самій температурі 2 г. Після завершення реакції, додавали насичений водний гідрокарбонат натрію і суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок екстрагували етилацетатом і органічний шар промивали водою і насиченим розсолон і концентрували при пониженому тиску. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (етилацетат/метанол=5/1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (70 мг) як білу тверду речовину.

221

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 3,02 (3H, c), 3,22 (4H, c), 3,92 (2H, c), 5,17 (2H, c), 6,98-7,04 (2H, м), 7,21-7,26 (3H, м), 7,36 (1H, м), 7,52 (2H, д, $J=8,1$ Гц), 7,68-7,71 (2H, м), 7,84 (2H, д, $J=8,1$ Гц), 8,05 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,45 (1H, c), 8,54 (1H, c).

Приклад 120

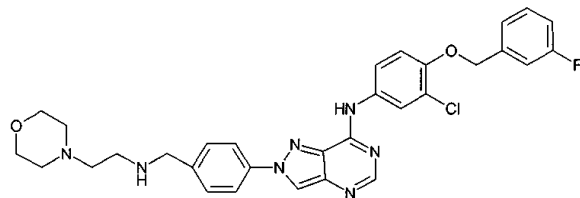


Одержання 2-((4-(7-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-2-іл)бензил)аміно)етанолу

Вказану в заголовку сполуку (83 мг) одержували як блідо-жовті кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 119 використовуючи 4-(7-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-2-іл)бензальдегід (120 мг), етаноламін (23 мг) і триацетоксигорідрид натрію (134 мг).

^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 2,59 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 3,48 (2H, м), 3,80 (2H, c), 4,51 (1H, ш c), 5,25 (2H, c), 7,16-7,34 (5H, м), 7,46 (1H, м), 7,57 (2H, д, $J=7,8$ Гц), 7,91 (1H, дд, $J=1,8, 9,0$ Гц), 8,07 (2H, д, $J=7,8$ Гц), 8,30 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,38 (1H, c), 9,21 (1H, c), 10,2 (1H, c).

Приклад 121



Одержання N-(3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)-2-((4-((2-морфолін-4-ілетил)аміно)метил)феніл)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-аміну

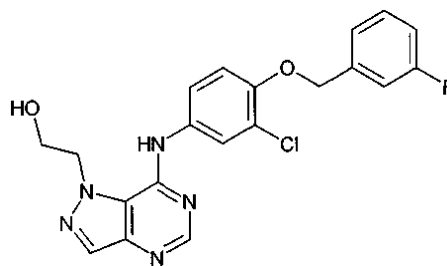
Вказану в заголовку сполуку (68 мг) одержували як блідо-жовті кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 119 використовуючи 4-(7-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-2-іл)бензальдегід (80 мг), N-(2-аміноетил)морфолін (33 мг) і триацетоксигорідрид натрію (54 мг).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,44 (4H, т, $J=4,5$ Гц), 2,53 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 2,74 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 3,70 (4H, т, $J=4,5$ Гц), 3,91 (2H, c), 5,16 (2H, c), 6,98 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,02 (1H, м), 7,19-7,25 (3H, м), 7,35 (1H, м), 7,52 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 7,67-7,71 (2H, м), 7,82 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 8,04 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,43 (1H, c), 8,52 (1H, c).

Приклад 122

91508

222



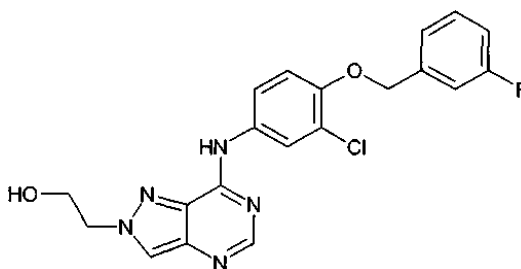
Одержання 2-((4-(7-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-1H-піразоло[4,3-d]піримідин-1-іл)етанолу

2-((4-(7-((3-Хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-1H-піразоло[4,3-d]піримідин-1-іл)етилбензоат одержували як суміш з 1-метил-2-піролідом за реакцією подібною описаній в Прикладі 97 використовуючи 2-((7-(метилтіо)-1H-піразоло[4,3-d]піримідин-1-іл)етилбензоат (130 мг), 3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)анілін (104 мг) і гідрохлорид піридину (72 мг).

Вказану в заголовку сполуку (60 мг) одержували як блідо-жовту тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 101 використовуючи згадану вище суміш і 1N водний розчин гідроксиду натрію (0,2 мл).

^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 3,87-3,93 (2H, м), 4,75 (2H, т, $J=5,7$ Гц), 5,24 (2H, c), 6,27 (1H, т, $J=3,9$ Гц), 7,13-7,32 (4H, м), 7,48 (1H, м), 7,55 (1H, дд, $J=2,4, 9,3$ Гц), 7,86 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 8,17 (1H, c), 8,36 (1H, c), 9,85 (1H, c).

Приклад 123



Одержання 2-((4-(7-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-2-іл)етанолу

2-((4-(7-((3-Хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-2-іл)етилбензоат одержували як суміш з 1-метил-2-піролідом за реакцією подібною описаній в Прикладі 97 використовуючи 2-((7-(метилтіо)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-2-іл)етилбензоат (120 мг), 3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)анілін (96 мг) і гідрохлорид піридину (66 мг).

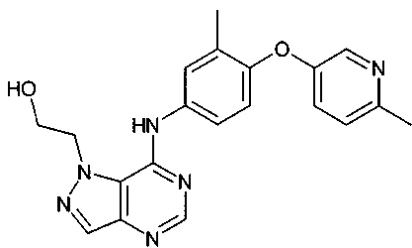
Вказану в заголовку сполуку (86 мг) одержували як блідо-жовту тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 101 використовуючи згадану вище суміш і 1N водний розчин гідроксиду натрію (0,2 мл).

^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 3,88-3,93 (2H, м), 4,50 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 5,04 (1H, т, $J=5,7$ Гц), 5,23 (2H, c), 7,14-7,32 (4H, м), 7,46 (1H, м), 7,88 (1H, дд, $J=2,7,$

223

9,0 Гц), 8,28 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,31 (1H, с), 8,45 (1H, с), 10,12 (1H, с).

Приклад 124



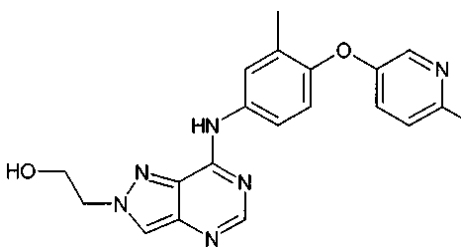
Одержання 2-[7-((3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)аміно)-1H-піразоло[4,3-d]піримідин-1-іл]етанолу

2-[7-((3-Метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)аміно)-1H-піразоло[4,3-d]піримідин-1-іл]етилбензоат одержували як суміш з 1-метил-2-піроліденом за реакцією подібною описаній в Прикладі 101 використовуючи 2-[7-(метилтіо)-1H-піразоло[4,3-d]піримідин-1-іл]етилбензоат (190 мг), 3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)анілін (129 мг) і гідрохлорид піридину (105 мг).

Вказану в заголовку сполуку (88 мг) одержували як блідо-жовту тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 101 використовуючи згадану вище суміш і 1N водний розчин гідроксиду натрію (0,3 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,22 (3H, с), 2,48 (3H, с), 4,25 (2H, ш с), 4,76 (2H, ш с), 6,01 (1H, ш с), 6,86 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,08 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,16 (1H, дд, J=3,0, 8,7 Гц), 7,45 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 7,56 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,05 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,37 (1H, с), 9,88 (1H, с).

Приклад 125



Одержання 2-[7-((3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)аміно)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-2-іл]етанолу

2-[7-((3-Метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)феніл)аміно)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-2-іл]етилбензоат одержували як суміш з 1-метил-2-піроліденом за реакцією подібною описаній в Прикладі 97 використовуючи 2-[7-(метилтіо)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-2-іл]етилбензоат (115 мг), 3-метил-4-((6-метилпіридин-3-іл)окси)анілін (78 мг) і гідрохлорид піридину (63 мг).

Вказану в заголовку сполуку (95 мг) одержували як блідо-жовту тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 101 використовуючи згадану вище суміш і 1N водний розчин гідроксиду натрію (0,3 мл).

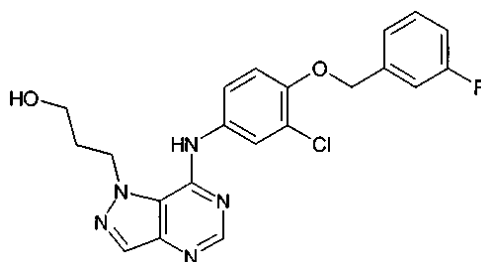
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,24 (3H, с), 2,52 (3H, с), 4,16 (2H, т, J=4,5 Гц), 4,26 (1H, ш с), 4,50-4,53 (2H, м),

91508

224

6,86 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,05-7,12 (2H, м), 7,57-7,61 (2H, м), 7,69 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,97 (1H, с), 8,23 (1H, м), 8,34 (1H, с).

Приклад 126



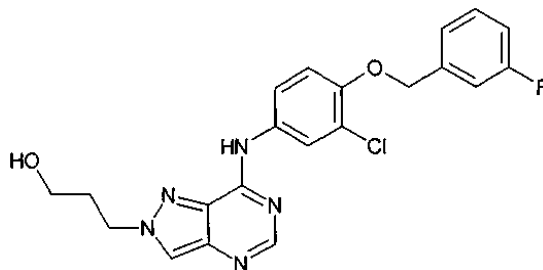
Одержання

3-[7-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-1H-піразоло[4,3-d]піримідин-1-іл]пропанолу

Вказану в заголовку сполуку (240 мг) одержували як блідо-жовту тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 122 використовуючи 3-[7-(метилтіо)-1H-піразоло[4,3-d]піримідин-1-іл]пропіл бензоат (623 мг), 3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)анілін (477 мг) і гідрохлорид піридину (329 мг) і 1N водний розчин гідроксиду натрію (0,5 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,97-2,04 (2H, м), 3,25-3,28 (2H, м), 4,71 (2H, т, J=6,6 Гц), 5,27 (2H, с), 5,44 (1H, т, J=4,8 Гц), 7,16-7,34 (4H, м), 7,48 (1H, м), 7,57 (1H, дд, J=2,7, 9,0 Гц), 7,82 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,19 (1H, с), 8,35 (1H, с), 9,22 (1H, с).

Приклад 127



Одержання

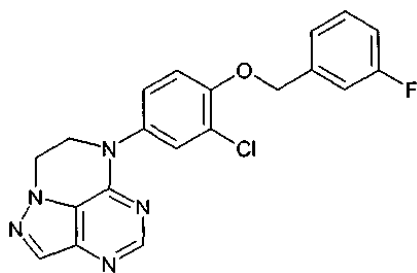
3-[7-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-2-іл]пропанолу

Вказану в заголовку сполуку (512 мг) одержували як блідо-жовту тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 123 використовуючи 3-[7-(метилтіо)-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-2-іл]пропіл бензоат (556 мг), 3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)анілін (426 мг), гідрохлорид піридину (293 мг) і 1N водний розчин гідроксиду натрію (10 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,06-2,13 (2H, м), 3,41-3,46 (2H, м), 4,53 (2H, т, J=6,9 Гц), 4,70 (1H, т, J=5,4 Гц), 5,24 (2H, с), 7,16-7,33 (4H, м), 7,46 (1H, м), 7,89 (1H, дд, J=2,4, 9,0 Гц), 8,28 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,32 (1H, с), 8,51 (1H, с), 10,12 (1H, с).

Приклад 128

225

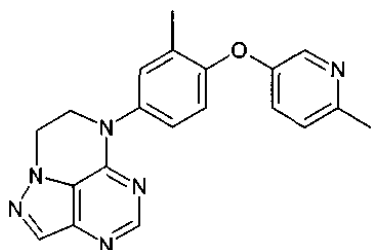


Одержання 4-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5,6-дигідро-4Н-піразоло[4,5,1-де]птеридину

Розчин 2-[7-((3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно)-1Н-піразоло[4,3-д]піримідин-1-іл]етанолу (40 мг), 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидину (48 мг) і трибутилфосфіну (40 мг) в тетрагідрофурані (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 г. Після завершення реакції, до реакційної суміші додавали воду і суміш розводили етилацетатом і промивали насиченим розсолон. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат=4/1→1/4) одержуючи вказану в заголовку сполуку (31 мг) як білу тверду речовину.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ 4,32 (2Н, дд, J=5,0, 6,6 Гц), 4,62 (2Н, дд, J=5,0, 6,6 Гц), 5,19 (2Н, с), 7,04 (1Н, д, J=9,2 Гц), 7,05 (1Н, м), 7,18-7,26 (2Н, м), 7,32-7,43 (2Н, м), 7,55 (1Н, д, J=2,6 Гц), 8,09 (1Н, с), 8,51 (1Н, с).

Приклад 129



Одержання 4-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-5,6-дигідро-4Н-піразоло[4,5,1-де]птеридину

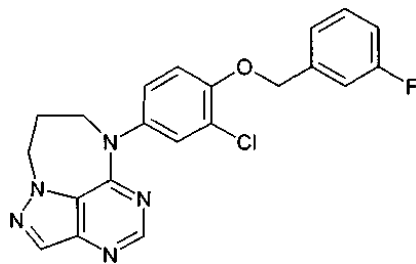
Вказану в заголовку сполуку (21 мг) одержували як блідо-жовту тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 128 використовуючи 2-[7-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-1Н-піразоло[4,3-д]піримідин-1-іл]етанол (30 мг), 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидину (40 мг) і трибутилфосфін (32 мг).

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ 2,34 (3Н, с), 2,55 (3Н, с), 4,36 (2Н, т, J=5,7 Гц), 4,64 (2Н, т, J=5,7 Гц), 6,92 (1Н, д, J=8,4 Гц), 7,13 (1Н, д, J=8,4 Гц), 7,20 (1Н, дд, J=2,7, 8,4 Гц), 7,27 (1Н, дд, J=2,4, 8,4 Гц), 7,41 (1Н, д, J=2,4 Гц), 8,09 (1Н, с), 8,30 (1Н, д, J=2,7 Гц), 8,53 (1Н, с).

Приклад 130

91508

226

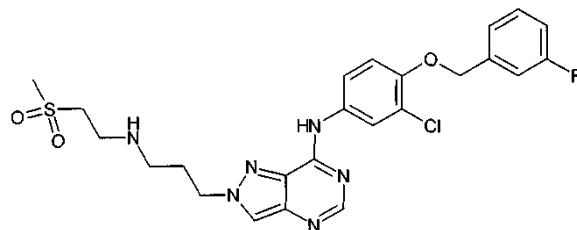


Одержання 6-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-6,7,8,9-тетрагідро-1,3,5,6,9а-пентаазабензо[сd]азулену

Вказану в заголовку сполуку (29 мг) одержували як блідо-жовту тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 128 використовуючи 3-[7-((3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно)-1Н-піразоло[4,3-д]піримідин-1-іл]пропанол (60 мг), 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин (70 мг) і трибутилфосфін (57 мг).

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ 2,49-2,56 (2Н, м), 4,03 (2Н, м), 4,62 (2Н, т, J=5,7 Гц), 5,19 (2Н, с), 7,02 (1Н, д, J=8,7 Гц), 7,05 (1Н, м), 7,15 (1Н, дд, J=2,7, 9,0 Гц), 7,21-7,26 (2Н, м), 7,35-7,42 (2Н, м), 8,12 (1Н, с), 8,37 (1Н, с).

Приклад 131



Одержання N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-2-(3-[(2-(метилсульфоніл)етил)аміно]пропіл)-2Н-піразоло[4,3-д]піримідин-7-аміну

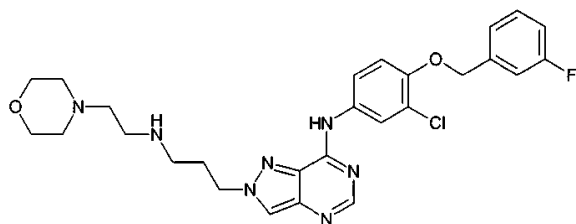
Розчин 3-[7-((3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно)-2Н-піразоло[4,3-д]піримідин-2-іл]пропанолу (50 мг), N-[2-(метилсульфоніл)етил]-2-нітробензолсульфонамід (47 мг), 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидину (59 мг) і трибутилфосфіну (47 мг) в тетрагідрофурані (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 г. Після завершення реакції, до реакційної суміші додавали воду і суміш розводили етилацетатом і промивали насиченим розсолон. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/метанол=4/1→1/4) одержуючи

N-{3-[7-((3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно)-2Н-піразоло[4,3-д]піримідин-2-іл]пропіл}-N-[2-(метилсульфоніл)етил]-2-нітробензолсульфонамід. До розчину цієї сполуки в тетрагідрофурані (2 мл) додавали 2-меркаптоетанол (12 мг) і 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (23 мг), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. Після завершення реакції, реакційну суміш кон-

центрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/метанол=10/1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (34 мг) як білу тверду речовину.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,05-2,14 (2H, м), 2,57 (2H, т, J=6,3 Гц), 3,08 (3H, с), 3,14-3,16 (2H, м), 3,22-3,26 (2H, м), 4,54 (2H, т, J=6,3 Гц), 5,16 (2H, с), 6,97 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,02 (1H, м), 7,20-7,26 (3H, м), 7,36 (1H, дт, J=6,3, 7,8 Гц), 7,71 (1H, дд, J=2,7, 9,0 Гц), 7,99 (2H, с), 8,09 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,49 (1H, с).

Приклад 132

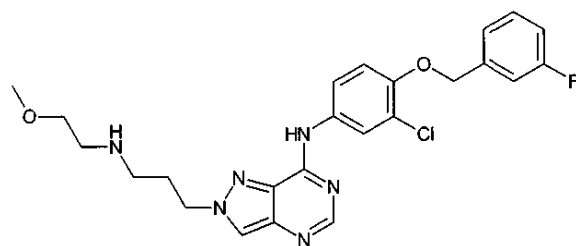


Одержання N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-2-{3-[(2-морфолін-4-ілетил)аміно]пропіл}-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-аміну

Вказану в заголовку сполуку (32 мг) одержували як блідо-жовту тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 131 використовуючи 3-[7-[(3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно]-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-2-іл]пропанол (60 мг), N-(2-морфолін-4-ілетил)-2-нітробензолсульфонамід (53 мг), 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин (71 мг), трибутилфосфін (57 мг), 2-меркаптоетанол (12 мг) і 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (23 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,42-2,51 (8H, м), 2,59-2,72 (4H, м), 3,70 (4H, т, J=4,8 Гц), 4,51 (2H, т, J=6,8 Гц), 5,15 (2H, с), 6,97 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,02 (1H, м), 7,19-7,26 (2H, м), 7,31-7,42 (2H, м), 7,66 (2H, м), 7,98 (1H, с), 8,01 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,49 (1H, с).

Приклад 133

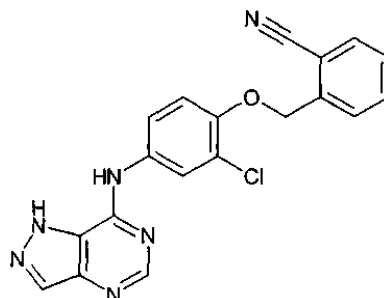


Одержання N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-2-{3-[(2-метоксиетил)аміно]пропіл}-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-аміну

Вказану в заголовку сполуку (26 мг) одержували як блідо-жовту тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 131 використовуючи 3-[7-[(3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно]-2H-піразоло[4,3-d]піримідин-2-іл]пропанол (60 мг), N-(2-метоксиетил)-2-нітробензолсульфонамід (44 мг), 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин (71 мг), трибутилфосфін (57 мг), 2-меркаптоетанол (12 мг) і 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (23 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,14-2,18 (2H, м), 2,61 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,76 (2H, т, J=5,1 Гц), 3,37 (3H, с), 3,50 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,52 (2H, т, J=6,6 Гц), 5,15 (2H, с), 6,97 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,01 (1H, м), 7,18-7,26 (4H, м), 7,35 (1H, м), 7,58 (1H, ш с), 7,65 (1H, дд, J=2,4, 8,7 Гц), 7,99-8,00 (2H, м), 8,48 (1H, с).

Приклад 134

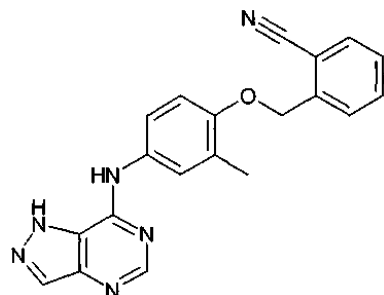


Одержання 2-[[2-хлор-4-(1H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-іламіно)фенокси]метил]бензонітрилу

Вказану в заголовку сполуку (96 мг) одержували як блідо-жовту тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 97 використовуючи 7-(метилтіо)-1H-піразоло[4,3-d]піримідин (80 мг), 2-[(4-аміно-2-хлорфенокси)метил]бензонітрил (125 мг) і гідрохлорид піридину (83 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,23 (3H, с), 5,26 (2H, с), 7,09 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,54-7,77 (5H, м), 7,92 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,20 (1H, ш с), 8,34 (1H, ш с), 9,45 (1H, ш с), 12,8 (1H, ш с).

Приклад 135

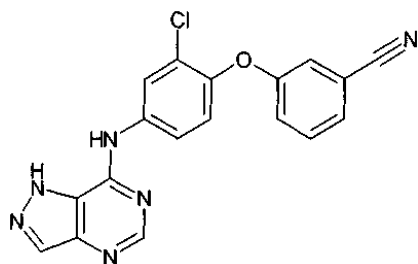


Одержання 2-[[2-метил-4-(1H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-іламіно)фенокси]метил]бензонітрилу

Вказану в заголовку сполуку (110 мг) одержували як блідо-жовту тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 97 використовуючи 7-(метилтіо)-1H-піразоло[4,3-d]піримідин (80 мг), 2-[(4-аміно-2-метилфенокси)метил]бензонітрил (115 мг) і гідрохлорид піридину (83 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,23 (3H, с), 5,26 (2H, с), 7,09 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,54-7,77 (5H, м), 7,92 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,20 (1H, ш с), 8,34 (1H, ш с), 9,45 (1H, ш с), 12,8 (1H, ш с).

Приклад 136

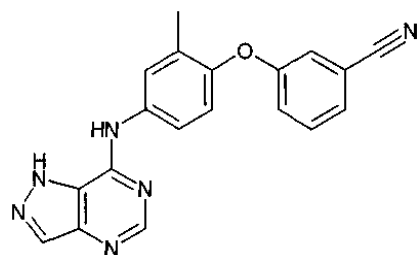


Одержання 3-[2-хлор-4-(1Н-піразоло[4,3-д]піримідин-7-іламіно)фенокси]бензонітрилу

Вказану в заголовку сполуку (89 мг) одержували як блідо-жовту тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 97 використовуючи 7-(метилтіо)-1Н-піразоло[4,3-д]піримідин (80 мг), 3-(4-аміно-2-хлорфенокси)бензонітрил (117 мг) і гідрохлорид піридину (83 мг).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 7,26-7,35 (2H, м), 7,46 (1H, м), 7,55-7,59 (2H, м), 7,89 (1H, м), 8,39 (1H, ш с), 8,46 (2H, с), 10,16 (1H, ш с), 12,6 (1H, ш с).

Приклад 137

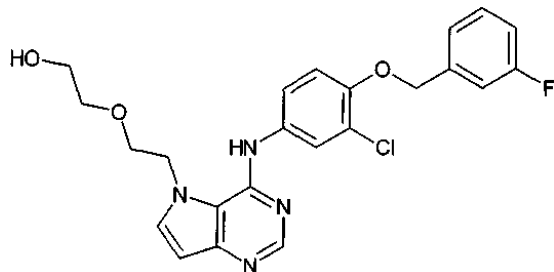


Одержання 3-[2-метил-4-(1Н-піразоло[4,3-д]піримідин-7-іламіно)фенокси]бензонітрилу

Вказану в заголовку сполуку (98 мг) одержували як блідо-жовту тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 97 використовуючи 7-(метилтіо)-1Н-піразоло[4,3-д]піримідин (80 мг), 3-(4-аміно-2-метилфенокси)бензонітрил (108 мг) і гідрохлорид піридину (83 мг).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 2,18 (3H, с), 7,09 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,24 (1H, м), 7,37 (1H, м), 7,53-7,59 (2H, м), 7,86 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,93 (1H, ш с), 8,32 (1H, ш с), 8,42 (1H, ш с), 9,85 (1H, ш с), 12,2 (1H, ш с).

Приклад 138



Одержання 2-[2-[4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етокси]етанолу

(i) Одержання 2-[2-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоату

До розчину 2,2'-оксидіетанолу (2,12 г) в піридині (20 мл) маленькими порціями при охолоджен-

ні льодом додавали бензойний ангідрид (4,52 г), і реакційну суміш перемішували нагрівуючи до кімнатної температури 18 г. Піридин упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок розводили діетиловим етером (20 мл). Додавали 5% водний розчин гідрокарбонату натрію (100 мл) і суміш екстрагували діетиловим етером (100 мл \times 3). Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок піддавали хроматографії на силікагелі (елюент:гексан/етилацетат=95/5 \rightarrow 40/60). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і сушили одержуючи 2-(2-гідроксietокси)етилбензоат (2,21 г). До розчину одержаного 2-(2-гідроксietокси)етилбензоату (2,10 г) в дихлорметані (10 мл) маленькими порціями при охолодженні льодом додавали 1-йодпіролідін-2,5-діон (2,70 г) і трифенілфосфін (3,14 г), і суміш перемішували протягом 14 г. Реакційну суміш виливали у 5% водний розчин гідрокарбонату натрію (100 мл), і екстрагували етилацетатом (120 мл \times 3). Органічний шар промивали послідовно водою і насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок піддавали хроматографії на силікагелі (елюент:гексан/етилацетат=100/0 \rightarrow 60/40). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і сушили одержуючи 2-(2-йодетокси)етилбензоат (2,05 г) як безбарвне прозоре масло.

До суспензії 4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідину (0,659 г) в N,N-диметилформаміді (5,0 мл) додавали карбонат цезію (3,13 г) при охолодженні льодом, і реакційну суміш перемішували нагрівуючи до кімнатної температури 15 хв. До реакційної суміші додавали 2-(2-йодетокси)етилбензоат (1,45 г) одержаний вище, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 г. Реакційну суміш виливали у 5% водний розчин гідрокарбонату натрію (100 мл) і екстрагували етилацетатом (150 мл \times 3). Органічний шар промивали послідовно водою і насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок піддавали хроматографії на силікагелі (елюент:гексан/етилацетат=95/5 \rightarrow 60/40). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,822 г) як безбарвне прозоре масло.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 3,718 (2H, дт, $J=3,0$, 6,6 Гц), 3,887 (2H, т, $J=5,1$ Гц), 4,412 (2H, дт, $J=3,0$, 6,6 Гц), 4,680 (2H, т, $J=5,1$ Гц), 6,566 (1H, д, $J=3,3$ Гц), 7,404-7,462 (2H, м), 7,542-7,600 (2H, м), 7,944-7,982 (2H, м), 8,665 (1H, с).

(ii) Одержання 2-[2-[4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоату

До розчину 2-[2-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоату (802 мг) в 1-метил-2-піролідоні (8,0 мл) додавали 3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)анілін (745 мг), і суміш перемішували на масляній бані при температурі 100°C протягом 2 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, розводили 5% водним розчином гідрокарбонату натрію (25 мл), і екстрагували змішаним розчинником (50

мл×3) етилацетат/тетрагідрофуран (3/1). Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок піддавали хроматографії на основному силікагелі (елюент:гексан/етилацетат=95/5→0/100). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (1141 мг) як жовту аморфну тверду речовину.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 3,901-3,931 (2H, м), 4,036 (2H, т, J=4,2 Гц), 4,452-4,483 (2H, м), 4,540 (2H, т, J=4,2 Гц), 5,033 (2H, с), 6,590 (1H, д, J=3,0 Гц), 6,704 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,005 (1H, тд, J=1,8, 7,5 Гц), 7,164-7,372 (7H, м), 7,511 (1H, тт, J=1,8, 7,5 Гц), 7,679 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,769 (1H, т, J=1,8 Гц), 7,788 (1H, т, J=0,6 Гц), 8,431 (1H, с), 8,511 (1H, с).

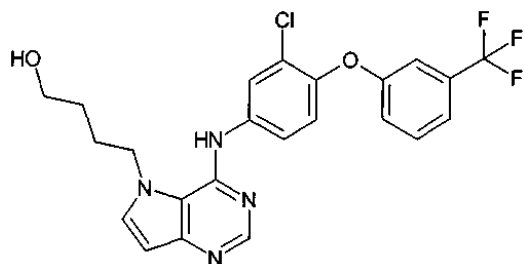
(iii) Одержання 2-{2-[4-({3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етокси}етанолу

До розчину 2-{2-[4-({3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етокси}етилбензоату (760 мг) в тетрагідрофурані (7,0 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (7,0 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 г. До реакційної суміші додавали 1N Хлорводневу кислоту (7,0 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. і екстрагували змішаним розчинником (100 мл×3) етилацетат/тетрагідрофуран (1/1). Органічний шар промивали послідовно 5% водним гідрокарбонатом натрію і насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на основному силікагелі (елюент:етилацетат/метанол=100/0→90/10). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали змішаний розчинник етанол/ізопропіловий етер (1/4), і суміш нагрівали при 80°C і потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Одержаний осад збирали фільтруванням і сушили при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (431 мг) як білий кристалічний порошок.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 3,471-3,478 (4H, м), 3,817 (2H, т, J=4,6 Гц), 4,616 (2H, т, J=4,6 Гц), 4,681-4,712 (1H, м), 5,234 (2H, с), 6,480 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,173-7,212 (2H, м), 7,289-7,339 (2H, м), 7,433-7,523 (2H, м), 7,641 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,829 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,271 (1H, с), 8,698 (1H, с).

Температура плавлення: 168-169°C

Приклад 139



Одержання 4-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]бутан-1-олу

(i) Одержання 4-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)бутилацетату

До суспензії 4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідину (0,768 г) в N,N-диметилформаміді (10 мл) додавали карбонат цезію (2,01 г) при охолодженні льодом, і реакційну суміш перемішували нагріваючи до кімнатної температури 15 хв. До реакційної суміші по краплям додавали 4-бромбутилацетат (1,26 г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 г. Реакційну суміш виливали у 5% водний розчин гідрокарбонату натрію (80 мл), і екстрагували етилацетатом (100 мл×3). Органічний шар промивали послідовно водою і насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок піддавали хроматографії на силікагелі (елюент:гексан/етилацетат=95/5→0/100). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,084 г) як безбарвне прозоре масло.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,636-1,730 (2H, м), 1,874-1,971 (2H, м), 2,047 (3H, с), 4,098 (2H, т, J=6,3 Гц), 4,512 (2H, т, J=6,3 Гц), 6,718 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,482 (1H, д, J=3,3 Гц), 8,690 (1H, с).

(ii) Одержання 4-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]бутилацетату

До розчину 4-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)бутилацетату (302 мг) в ізопропіловому спирті (2,24 мл) додавали 3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]анілін (421 мг), і суміш перемішували на масляній бані при температурі 100°C протягом 3,5 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, додавали 5% водний розчин гідрокарбонату натрію (35 мл), і суміш екстрагували етилацетатом (50 мл×3). Органічний шар промивали послідовно водою і насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок піддавали хроматографії на основному силікагелі (елюент:гексан/етилацетат=95/5→20/80). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (293 мг) як білий порошок.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,624-1,714 (2H, м), 1,924-2,005 (2H, м), 2,005 (3H, с), 4,108 (2H, т, J=6,0 Гц), 4,342 (2H, т, J=6,0 Гц), 6,573 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,054 (1H, с), 7,083-7,471 (7H, м), 7,793 (1H, д, J=3,3 Гц), 8,526 (1H, с).

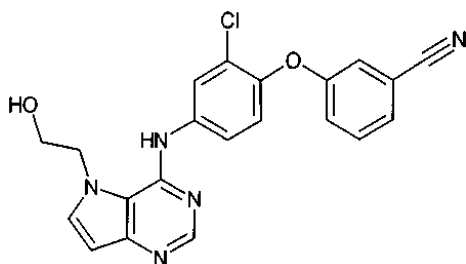
(iii) Одержання 4-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]бутан-1-олу

До розчину 4-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]бутилацетату (281 мг) в тетрагідрофурані (4,0 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,8 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4,5 г. 1N водний розчин хлорводневої кислоти (2,8 мл) додавали, і суміш перемішували протягом 15 хв. Реакційну суміш виливали у воду (50 мл), і суміш

екстрагували етилацетатом (50 мл×3). Органічний шар промивали послідовно 5% водним розчином гідрокарбонату натрію, водою і насиченим розсолом і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок піддавали хроматографії на основному силікагелі (елюент:гексан/етилацетат=95/5→0/100). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і сушили. До залишку додавали етанол/діізопропіловий етер (5/95), і суміш перемішували при нагріванні до 80°C, залишали охолоджуватись до кімнатної температури, і залишали стояти. Одержаний осад збирали фільтруванням. Одержаний осад промивали діізопропіловим етером і сушили при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (214 мг) як білий кристалічний порошок.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,240-1,331 (2H, м), 1,690-1,782 (2H, м), 3,324-3,361 (2H, м), 4,473 (1H, ш с), 4,540 (2H, т, J=6,0 Гц), 6,492 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,200-7,254 (2H, м), 7,303 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,472 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,621 (1H, т, J=9,0 Гц), 7,653-7,713 (2H, м), 7,970 (1H, с), 8,351 (1H, с), 8,632 (1H, с).

Приклад 140



Одержання 3-(2-хлор-4-((5-(2-гідроксиетил)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно)фенокси)бензонітрилу

(i) Одержання 2-(4-((3-хлор-4-(3-ціанофенокси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етилбензоату

До суспензії 4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідину (141 мг) в N,N-диметилформаміді (2,5 мл) додавали карбонат цезію (358 мг) при охолодженні льодом, і реакційну суміш перемішували нагрівуючи до кімнатної температури 15 хв. До реакційної суміші додавали 2-йодетилбензоат (298 мг), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 г. Реакційну суміш виливали у 5% водний розчин гідрокарбонату натрію (50 мл), і екстрагували етилацетатом (50 мл×3). Органічний шар промивали послідовно водою і насиченим розсолом і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок піддавали хроматографії на силікагелі (елюент:гексан/етилацетат=95/5→60/40). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і сушили одержуючи 2-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етилбензоат (205 мг) як безбарвне прозоре масло.

Вказану в заголовку сполуку (311 мг) одержували як жовту тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 42 (ii) використовуючи 3-(4-аміно-2-хлорфенокси)бензонітрил (211 мг) і ро-

зчин 2-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етилбензоату (205 мг) в 1-метил-2-піролідоні (1,3 мл).

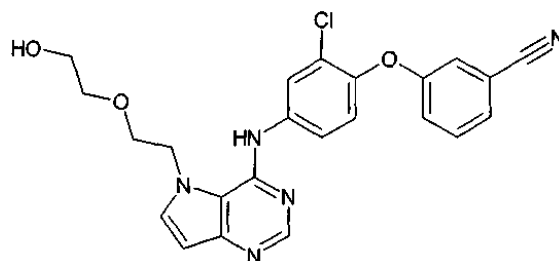
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 4,693 (4H, с), 6,688 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,086-7,497 (8H, м), 7,609-7,727 (2H, м), 7,962 (2H, д, J=6,9 Гц), 8,024 (2H, д, J=6,9 Гц), 8,569 (1H, с).

(ii) Одержання 3-(2-хлор-4-((5-(2-гідроксиетил)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно)фенокси)бензонітрилу

Вказану в заголовку сполуку (187 мг) одержували як блідо-жовтий порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 138 (iii) використовуючи 2-(4-((3-хлор-4-(3-ціанофенокси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етилбензоат (310 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 3,977-3,990 (2H, м), 4,542 (2H, ш с), 6,470 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,162-7,24 (3H, м), 7,421-7,625 (3H, м), 7,645 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,989 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,078 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,368 (1H, с), 10,10 (1H, ш с).

Приклад 141



Одержання 3-[2-хлор-4-((5-(2-(2-гідроксиетокси)етил)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно)фенокси]бензонітрилу

(i) Одержання 2-[2-(4-((3-хлор-4-(3-ціанофенокси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоату

Вказану в заголовку сполуку (117 мг) одержували як блідо-коричневу тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 138 (ii) використовуючи 2-[2-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоат (130 мг) і 3-(4-аміно-2-хлорфенокси)бензонітрил (112 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 4,051-4,077 (2H, м), 4,206 (2H, т, J=4,2 Гц), 4,582-4,599 (2H, м), 4,610 (2H, т, J=4,2 Гц), 6,781 (1H, д, J=3,0 Гц), 6,904 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,195 (1H, тд, J=1,8, 7,5 Гц), 7,360-7,568 (7H, м), 7,709 (1H, тт, J=1,8, 7,5 Гц), 7,872 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,975 (1H, т, J=1,8 Гц), 7,968 (1H, т, J=0,6 Гц), 8,531 (1H, с), 8,671 (1H, с).

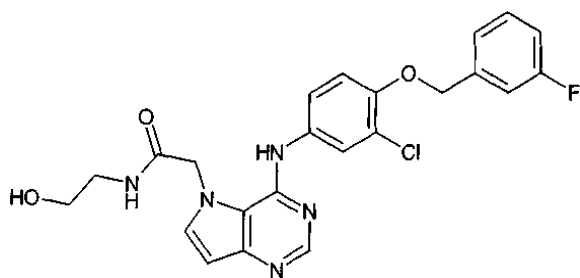
(ii) Одержання 3-[2-хлор-4-((5-(2-(2-гідроксиетокси)етил)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно)фенокси]бензонітрилу

Вказану в заголовку сполуку (52 мг) одержували як блідо-жовтий порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 138 (iii) використовуючи 2-[2-(4-((3-хлор-4-(3-ціанофенокси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоат (92 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 3,578-3,693 (4H, м), 3,617 (2H, т, J=4,8 Гц), 4,515 (2H, т, J=4,8 Гц), 4,589-4,699 (1H, м), 6,378 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,153-7,181 (3H, м), 7,411-7,461 (1H, м), 7,553-7,663 (2H, м),

7,840 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,049 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,377 (1H, с), 8,879 (1H, с).

Приклад 142



Одержання 2-[4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]-N-(2-гідроксиетил)ацетаміду

(i) Одержання етил [4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]ацетату

До розчину етил (4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)ацетату (530 мг) в ізопропіловому спирті (4,0 мл) додавали 3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)анілін (695 мг), і суміш перемішували на масляній бані при температурі 100°C протягом 2,5 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, розводили 5% водним розчином гідрокарбонату натрію (25 мл), і екстрагували етилацетатом (30 мл×3). Органічний шар промивали послідовно водою і насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок піддавали хроматографії на основному силікагелі (елюент: гексан/етилацетат=95/5→20/80). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (743 мг) як білу тверду речовину.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,298-1,344 (3H, м), 4,338 (2H, к, J=7,2 Гц), 4,938 (2H, с), 5,132 (2H, с), 6,616 (1H, д, J=3,4 Гц), 6,935 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,979-7,056 (1H, м), 7,190-7,263 (3H, м), 7,301-7,426 (2H, м), 7,638 (1H, т, J=2,4 Гц), 8,200 (1H, с), 8,499 (1H, ш с).

(ii) Одержання [4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]оцтової кислоти

Вказану в заголовку сполуку (504 мг) одержували як блідо-рожевий порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 46 використовуючи етил [4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]ацетат (730 мг).

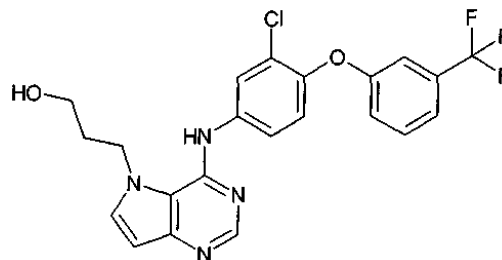
¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 5,223 (2H, с), 5,282 (2H, с), 6,480 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,137-7,525 (7H, м), 7,603 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,666 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,299 (1H, с).

(iii) Одержання 2-[4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]-N-(2-гідроксиетил)ацетаміду

Вказану в заголовку сполуку (39 мг) одержували як блідо-жовтий порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 36 використовуючи [4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]оцтову кислоту (103 мг).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 3,23 (2H, м), 3,46 (2H, м), 4,89 (1H, т, J=4,5 Гц), 5,04 (2H, с), 5,22 (2H, с), 6,48 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,14-7,24 (2H, м), 7,29-7,33 (2H, м), 7,43-7,53 (2H, м), 7,56 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,85 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,29 (1H, с), 8,97 (1H, ш с), 10,08 (1H, ш с).

Приклад 143

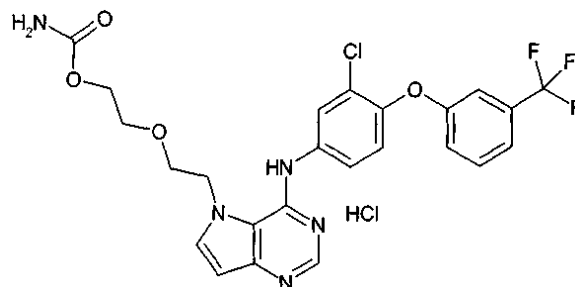


Одержання 3-[4-((3-хлор-4-((3-(трифторметил)фенокси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)пропан-1-олу

До розчину 3-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)пропан-1-олу (201 мг) синтезованому в Прикладі 53 (ii) в ізопропіловому спирті (2,5 мл) додавали 3-хлор-4-((3-(трифторметил)фенокси)анілін (381 мг), і суміш перемішували на масляній бані при температурі 100°C протягом 2,0 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, розводили 5% водним розчином гідрокарбонату натрію (25 мл), і екстрагували етилацетатом (30 мл×3). Органічний шар промивали послідовно водою і насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок піддавали хроматографії на основному силікагелі (елюент: гексан/етилацетат=95/5→20/80). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і сушили. До залишку додавали етанол/діізопропіловий етер (1/9), і суміш перемішували при нагріванні до 80°C, залишали охолоджуватись до кімнатної температури і залишали стояти. Одержаний осад збирали фільтруванням. Одержаний осад промивали діізопропіловим етером і сушили при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (375 мг) як білий кристалічний порошок.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,953 (2H, т, J=5,7 Гц), 3,380 (2H, т, J=5,7 Гц), 4,545 (2H, т, J=6,6 Гц), 5,372 (1H, ш с), 6,527 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,198-7,327 (3H, м), 7,470 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,592-7,707 (3H, м), 7,981 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,354 (1H, с), 9,038 (1H, ш с).

Приклад 144

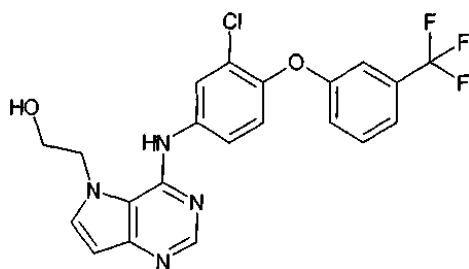


Одержання 2-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етокси}етилкарбамату гідрохлориду

До розчину 2-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етокси}етанолу (84 мг) в змішаному розчиннику (1,0 мл) толуол/дихлорметан (1/1) додавали трихлорацетилізотіанат (22 мкл) при охолодженні льодом, і суміш перемішували протягом 3 г. До реакційної суміші додавали метанол (0,2 мл) і карбонат калію (71 мг), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 г. Реакційну суміш виливали у 5% водний розчин гідрокарбонату натрію (25 мл), і екстрагували етилацетатом (30 мл×3). Органічний шар промивали послідовно водою і насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок піддавали хроматографії на основному силікагелі (елюент:етилацетат/метанол=100/0→95/5). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і сушили одержуючи 2-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етокси}етилкарбамат (83 мг) як безбарвне прозоре масло. Розчин 4N хлорводнева кислота/етилацетат додавали до одержаного безбарвного прозорого масла. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 г, одержаний осад збирали фільтруванням, промивали діізопропіловий етер, етилацетат і льодяна вода і сушили при пониженому тиску при 60°C одержуючи вказану в заголовку сполуку (57 мг) як біло-жовтий порошок.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 3,57 (2H, т, J=3,0 Гц), 3,79 (2H, т, J=3,0 Гц), 3,96 (2H, т, J=6,0 Гц), 4,64 (2H, т, J=6,0 Гц), 6,48 (2H, ш с), 6,56 (1H, с), 7,15-7,23 (2H, м), 7,30-7,34 (2H, м), 7,41 (1H, дд, J=3,0, 9,0 Гц), 7,47 (1H, дт, J=6,0, 9,0 Гц), 7,63 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,82 (1H, с), 8,28 (1H, с), 8,56 (1H, с).

Приклад 145



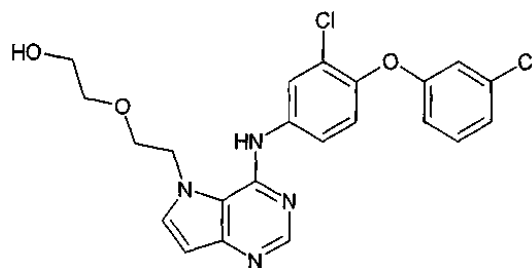
Одержання 2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етанолу

Суміш 2-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етилбензоату (302 мг), 3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]аніліну (288 мг) і 1-метил-2-піролідону (3 мл) перемішували при 120°C протягом 2 г. До реакційної суміші додавали воду і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Етилацетатний шар промивали послідовно водою і насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом на-

трію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (елюент, етилацетат:гексан=20:80→100:0). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали діетиловий етер дозволяючи кристалізуватись і додавали діізопропіловий етер, фільтрували одержуючи білий порошок (286 мг). До розчину цього білого порошка (221 мг) в метанолі (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (0,8 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Етилацетатний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і до одержаного залишку додавали етилацетат і діізопропіловий етер, після чого фільтруванням одержували вказану в заголовку сполуку (160 мг) як білий порошок.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 4,16 (2H, т, J=4,4 Гц), 4,38 (2H, т, J=4,4 Гц), 6,12 (1H, д, J=3,2 Гц), 6,97 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,09 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,10-7,17 (1H, м), 7,21 (1H, с), 7,32 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,43 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,52 (1H, дд, J=8,8, 2,6 Гц), 7,84 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,24 (1H, с), 9,59 (1H, ш с).

Приклад 146



Одержання 2-[2-(4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етокси}етилбензоату

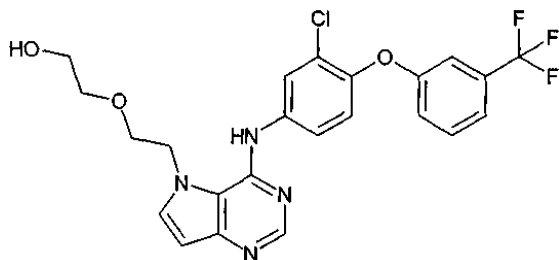
Суміш 2-[2-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоату (346 мг), 3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]аніліну (280 мг) і 1-метил-2-піролідону (3 мл) перемішували при 120°C протягом 2 г. До реакційної суміші додавали воду і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Етилацетатний шар промивали послідовно водою і насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (елюент, етилацетат:гексан=30:70→100:0). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку (431 мг) в метанолі (10 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Етилацетатний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок кристалізували з етилацетат-діетиловий етер одержу-

239

ючи вказану в заголовку сполуку (312 мг) як білий порошок.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,05 (1H, ш с), 3,71-3,84 (4H, м), 4,03 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 4,57 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 6,61 (1H, д, $J=3,0$ Гц), 6,83-6,88 (1H, м), 6,92 (1H, т, $J=2,2$ Гц), 7,01-7,06 (1H, м), 7,06 (1H, д, $J=8,9$ Гц), 7,19-7,27 (2H, м), 7,61 (1H, дд, $J=8,9, 2,6$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=2,6$ Гц), 8,52 (1H, с), 8,82 (1H, ш с).

Приклад 147



Одержання 2-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етокси}етанолу

Суміш 2-[2-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоату (1,037 г), 3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]аніліну (863 мг) і 1-метил-2-піролідону (10 мл) перемішували при 120°C протягом 1,5 г. До реакційної суміші додавали воду і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Етилацетатний шар промивали послідовно водою і насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (елюент, етилацетат:гексан=50:50→100:0). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку (1,420 г) в метанолі (30 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (3 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Етилацетатний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (елюент, метанол:етилацетат=0:100→5:95). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. Кристали, що утворились, збирали фільтруванням, і промивали діетиловим етером. Неочищені кристали перекристалізували етилацетат-діізопропіловий етер одержуючи вказану в заголовку сполуку (933 мг) як білий порошок.

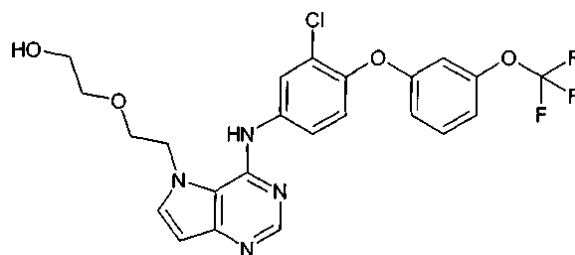
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,94 (1H, ш с), 3,71-3,85 (4H, м), 4,03 (2H, т, $J=4,4$ Гц), 4,57 (2H, т, $J=4,4$ Гц), 6,63 (1H, д, $J=3,2$ Гц), 7,07 (1H, д, $J=8,9$ Гц), 7,08-7,14 (1H, м), 7,19 (1H, с), 7,22 (1H, д, $J=3,2$ Гц), 7,31 (1H, д, $J=7,7$ Гц), 7,42 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 7,63 (1H, дд, $J=8,9, 2,6$ Гц), 7,91 (1H, д, $J=2,6$ Гц), 8,52 (1H, с), 8,83 (1H, ш с).

Температура плавлення: $130-132^\circ\text{C}$

Приклад 148

91508

240

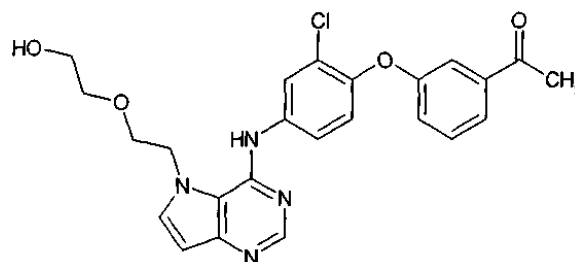


Одержання 2-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етокси}етанолу

Вказану в заголовку сполуку (293 мг) одержували як білий порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 146 використовуючи 2-[2-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоат (346 мг), 3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]анілін (334 мг) і 1-метил-2-піролідон (3 мл).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,95 (1H, ш с), 3,71-3,84 (4H, м), 4,03 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 4,57 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 6,62 (1H, д, $J=3,2$ Гц), 6,80-6,95 (3H, м), 7,08 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 7,21 (1H, д, $J=3,2$ Гц), 7,30 (1H, т, $J=8,2$ Гц), 7,62 (1H, дд, $J=8,8, 2,6$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=2,6$ Гц), 8,52 (1H, с), 8,82 (1H, ш с).

Приклад 149

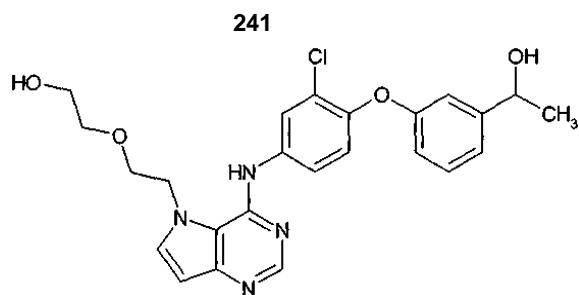


Одержання 1-{3-[2-хлор-4-({5-[2-(2-гідроксиетокси)етил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-іл}аміно)фенокси]феніл}етанону

Вказану в заголовку сполуку (493 мг) одержували як білий порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 146 використовуючи 2-[2-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоат (692 мг), 1-[3-(4-аміно-2-хлорфенокси)феніл]етанон (576 мг) і 1-метил-2-піролідон (5 мл).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,97 (1H, ш с), 2,58 (3H, с), 3,71-3,84 (4H, м), 4,03 (2H, т, $J=4,4$ Гц), 4,58 (2H, т, $J=4,4$ Гц), 6,63 (1H, д, $J=3,2$ Гц), 7,06 (1H, д, $J=8,9$ Гц), 7,15-7,20 (1H, м), 7,22 (1H, д, $J=3,2$ Гц), 7,41 (1H, т, $J=7,9$ Гц), 7,48-7,51 (1H, м), 7,61 (1H, дд, $J=8,9, 2,6$ Гц), 7,62-7,67 (1H, м), 7,90 (1H, д, $J=2,6$ Гц), 8,52 (1H, с), 8,80 (1H, ш с).

Приклад 150

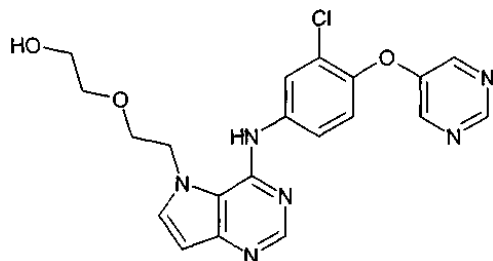


Одержання 1-{3-[2-хлор-4-({5-[2-(2-гідроксиетокси)етил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-іл)аміно]фенокси]феніл}етанолу

До розчину 1-{3-[2-хлор-4-({5-[2-(2-гідроксиетокси)етил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-іл)аміно]фенокси]феніл}етанолу (233 мг) в метанолі (5 мл) додавали боргідрид натрію (38 мг), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Етилацетатний шар промивали насиченим розсолом і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску, і одержаний залишок кристалізували з етилацетат-діетиловий етер одержуючи вказану в заголовку сполуку (225 мг) як білий порошок.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,47 (3H, д, J=6,4 Гц), 3,67-3,77 (4H, м), 4,00 (2H, т, J=4,4 Гц), 4,58 (2H, т, J=4,4 Гц), 4,84 (1H, к, J=6,4 Гц), 6,62 (1H, д, J=3,3 Гц), 6,85-6,90 (1H, м), 6,96-7,00 (1H, м), 7,01-7,09 (2H, м), 7,24-7,32 (2H, м), 7,52 (1H, дд, J=8,9, 2,6 Гц), 7,86 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,45 (1H, с).

Приклад 151

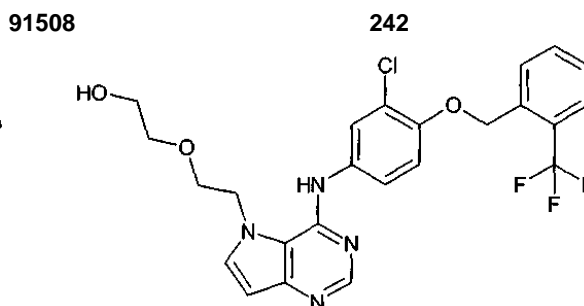


Одержання 2-[2-(4-{[3-хлор-4-(піримідин-5-ілокси)феніл]аміно}-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етокси]етанолу

Вказану в заголовку сполуку (63 мг) одержували як білий порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 146 використовуючи 2-[2-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоат (346 мг), 3-хлор-4-(піримідин-5-ілокси)анілін (360 мг) і 1-метил-2-піролідон (3 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,08 (1H, ш с), 3,72-3,84 (4H, м), 4,03 (2H, т, J=4,4 Гц), 4,58 (2H, т, J=4,4 Гц), 6,63 (1H, д, J=3,1 Гц), 7,12 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,23 (1H, д, J=3,1 Гц), 7,67 (1H, дд, J=8,7, 2,6 Гц), 7,95 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,43 (2H, с), 8,52 (1H, с), 8,89 (1H, ш с), 8,94 (1H, с).

Приклад 152

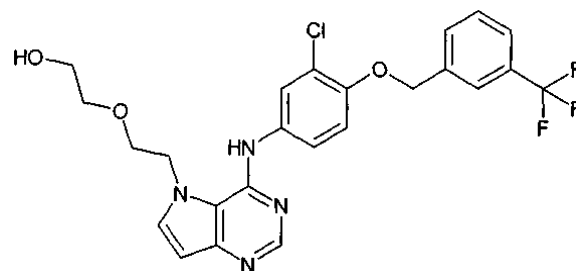


Одержання 2-(2-{4-[(3-хлор-4-{2-(2-гідроксиетокси)етил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етоксиетанолу

Вказану в заголовку сполуку (276 мг) одержували як білий порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 146 використовуючи 2-[2-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоат (277 мг), 3-хлор-4-{2-(2-гідроксиетокси)етил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етокси]анілін (241 мг) і 1-метил-2-піролідон (3 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,02 (1H, ш с), 3,68-3,81 (4H, м), 4,00 (2H, т, J=4,4 Гц), 4,53 (2H, т, J=4,4 Гц), 5,34 (2H, с), 6,58 (1H, д, J=3,2 Гц), 6,93 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,17 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,42 (1H, т, J=7,7 Гц), 7,49 (1H, дд, J=8,8, 2,6 Гц), 7,60 (1H, т, J=7,7 Гц), 7,69 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,76 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,89 (1H, д, J=7,7 Гц), 8,46 (1H, с), 8,57 (1H, ш с).

Приклад 153



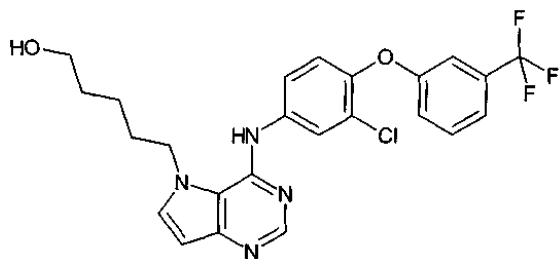
Одержання 2-(2-{4-[(3-хлор-4-{2-(2-гідроксиетокси)етил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етоксиетанолу

Вказану в заголовку сполуку (393 мг) одержували як білий порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 146 використовуючи 2-[2-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоат (346 мг), 3-хлор-4-{2-(2-гідроксиетокси)етил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етокси]анілін (302 мг) і 1-метил-2-піролідон (3 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,03 (1H, ш с), 3,68-3,80 (4H, м), 4,00 (2H, т, J=4,4 Гц), 4,54 (2H, т, J=4,4 Гц), 5,17 (2H, с), 6,59 (1H, д, J=3,1 Гц), 6,95 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,17 (1H, д, J=3,1 Гц), 7,48-7,62 (3H, м), 7,66-7,76 (3H, м), 8,46 (1H, с), 8,58 (1H, ш с).

Приклад 154

243



Одержання 5-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]пентан-1-олу

(i) Одержання 5-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)пентилацетату

Суміш 4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідину (0,50 г), 5-бромпентилацетату (0,71 мл), карбонату цезію (1,59 г) і N,N-диметилформаміду (5,0 мл) перемішували при 40°C протягом 4 днів. До реакційної системи додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим розсолон і сушили над сульфатом магнію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, етилацетат:гексан=1:3→6:4) одержуючи вказану в заголовку сполуку (637 мг) як білу тверду речовину.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,33-1,46 (2H, м), 1,61-1,72 (2H, м), 1,84-1,97 (2H, м), 2,04 (3H, с), 4,05 (2H, т, J=6,6 Гц), 4,48 (2H, т, J=7,5 Гц), 6,71 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,46 (1H, д, J=3,3 Гц), 8,69 (1H, с).

(ii) Одержання 5-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]пентан-1-олу

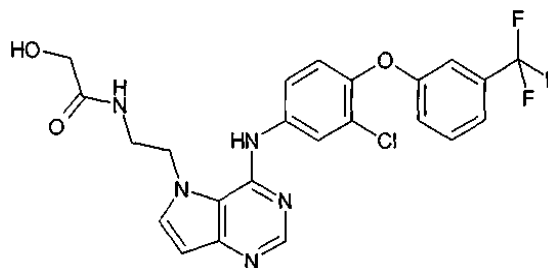
Розчин 5-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)пентилацетату (200 мг) і 3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]аніліну (265 мг) в ізопропіловому спирті (3,5 мл) перемішували при 80°C протягом 14 г. Додавали при 0°C 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,1 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. До реакційної системи додавали 1N хлорводневу кислоту (2,0 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водним гідрокарбонатом натрію і насиченим розсолон і сушили над сульфатом магнію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, етилацетат→етилацетат:метанол=1:19) одержуючи безбарвну тверду речовину. Перекристалізування з етилацетат-гексан давало вказану в заголовку сполуку (275 мг) як безбарвні кристали.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,35 (1H, т, J=4,7 Гц), 1,50-1,69 (4H, м), 1,92-2,05 (2H, м), 3,63-3,71 (2H, м), 4,32 (2H, т, J=7,4 Гц), 6,59 (1H, д, J=3,3 Гц), 6,70 (1H, с), 7,08 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,09-7,12 (1H, м), 7,15-7,27 (2H, м), 7,30-7,35 (1H, м), 7,40-7,43 (1H, м), 7,47 (1H, дд, J=8,7, 2,7 Гц), 7,82 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,53 (1H, с).

Приклад 155

91508

244



Одержання N-{2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етил}-2-гідроксиацетаміду

(i) Одержання трет-бутил [2-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етил]карбамату

Вказану в заголовку сполуку (687 мг) одержували як безбарвну тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 154 (i) використовуючи 4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин (0,50 г), трет-бутил 2-брометилкарбамат (0,95 г), карбонат цезію (1,59 г) і N,N-диметилформамід (10 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,31-1,46 (9H, м), 3,55 (2H, дт, J=6,0, 6,0 Гц), 4,51-4,68 (3H, м), 6,74 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,47 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,71 (1H, с).

(ii) Одержання трет-бутил {2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етил}карбамату

Розчин трет-бутил [2-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етил]карбамату (712 мг) і 3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]аніліну (830 мг) в ізопропіловому спирті (7,1 мл) перемішували при 80°C протягом 12 г. До реакційної системи додавали водний гідрокарбонат натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над сульфатом магнію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=1:1→етилацетат) одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,12 г) як безбарвні кристали.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,49 (9H, с), 3,43-3,54 (2H, м), 4,43-4,51 (2H, м), 5,10 (1H, т, J=5,6 Гц), 6,60 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,07 (1H, м), 7,09-7,14 (1H, м), 7,16-7,22 (2H, м), 7,25-7,30 (1H, м), 7,37-7,45 (1H, м), 7,89 (1H, дд, J=8,7, 2,4 Гц), 8,02 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,50 (1H, с), 8,64 (1H, ш с).

(iii) Одержання 5-(2-аміноетил)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну дигідрохлориду

Суміш трет-бутил {2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етил}карбамату (1,12 г), 2N хлорводневої кислоти (15 мл) і тетрагідрофурану (30 мл) перемішували при 60°C протягом 20 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску, додавали етанол і суміш концентрували. Кристали, що утворились, збирали фільтруванням і кристали промивали етилацетатом одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,07 г) як біло-жовті кристали.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 3,21-3,35 (2H, м), 4,92-5,02 (2H, м), 6,71-6,76 (1H, м), 7,24-7,32 (2H, м), 7,37 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,50-7,56 (1H, м), 7,64-7,71

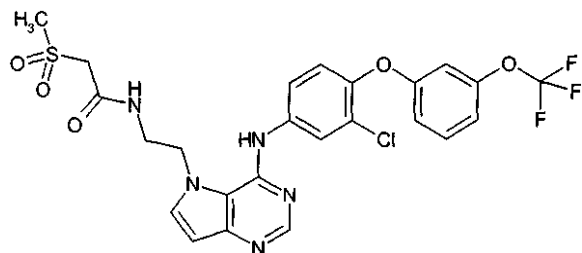
(2H, м), 7,91-7,97 (1H, м), 7,98-8,06 (1H, м), 8,13-8,26 (3H, м), 8,71 (1H, ш с), 9,88-9,99 (1H, м).

(iv) Одержання N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-2-гідроксиацетаміду

Суміш 5-(2-аміноетил)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (105 мг), щавлевої кислоти (44 мг), гідрохлориду 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (167 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (133 мг), триетиламіну (0,40 мл) і N,N-диметилформаміду (5,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. До реакційної системи додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим розсолон і сушили над сульфатом магнію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (елюент, етилацетат→метанол:етилацетат=1:9) одержуючи вказану в заголовку сполуку (108 мг) як безбарвні кристали.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,93-3,09 (1H, м), 3,59-3,73 (2H, м), 4,24 (2H, с), 4,43-4,53 (2H, м), 6,59 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,07 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,09-7,46 (6H, м), 7,72 (1H, дд, J=8,7, 2,4 Гц), 8,06 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,49 (1H, с), 8,57 (1H, с).

Приклад 156



Одержання N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-2-(метилсульфоніл)ацетаміду

(i) Одержання трет-бутил {2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}карбамату

Розчин трет-бутил [2-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил]карбамату (100 мг), 3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]аніліну (153 мг) в ізопропіловому спирті (1,5 мл) перемішували при 80°C протягом 12 г. До реакційної системи додавали водний гідрокарбонат натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над сульфатом магнію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=1:1→етилацетат) одержуючи вказану в заголовку сполуку (173 мг) як безбарвні кристали.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,50 (9H, с), 3,45-3,54 (2H, м), 4,43-4,52 (2H, м), 5,01-5,08 (1H, м), 6,61 (1H, д, J=3,0 Гц), 6,80-6,95 (3H, м), 7,09 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,19 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,29-7,34 (1H, м), 7,90 (1H,

дд, J=8,7, 2,7 Гц), 8,03 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,52 (1H, с), 8,62 (1H, ш с).

(ii) Одержання 5-(2-аміноетил)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду

Суміш трет-бутил {2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}карбамату (173 мг), 2N хлорводневої кислоти (2,5 мл) і тетрагідрофурану (5,0 мл) перемішували при 60°C протягом 6 г. До реакційної системи додавали етанол. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Етанол додавали до концентрату, і суміш концентрували при пониженому тиску. Залишкові кристали збирали фільтруванням і кристали промивали етилацетатом одержуючи вказану в заголовку сполуку (155 мг) як блідо-жовті кристали.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 3,21-3,34 (2H, м), 4,89-5,00 (2H, м), 6,74 (1H, д, J=2,4 Гц), 6,94-7,01 (2H, м), 7,16 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,36 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,51-7,57 (1H, м), 7,62-7,69 (1H, м), 7,90-7,95 (1H, м), 7,99-8,05 (1H, м), 8,12-8,27 (3H, м), 8,71 (1H, с), 9,92 (1H, ш с).

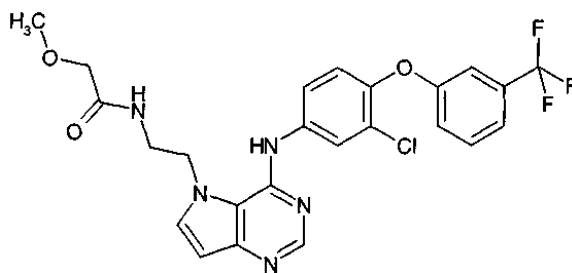
(iii) Одержання N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-2-(метилсульфоніл)ацетаміду

Суміш 5-(2-аміноетил)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (160 мг), 2-(метилсульфоніл)оцтової кислоти (82,3 мг), гідрохлориду 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (171 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (137 мг), триетиламіну (0,42 мл) і N,N-диметилформаміду (5,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г. До реакційної системи додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим розсолон і сушили над сульфатом магнію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (елюент, етилацетат→етилацетат: метанол=4:1) і кристалізування з етанол-етилацетат-діізопропіловий етер давало вказану в заголовку сполуку (112 мг) як блідо-жовті кристали.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,12 (3H, с), 3,64-3,76 (2H, м), 3,99 (2H, с), 4,34-4,52 (2H, м), 6,62 (1H, д, J=3,0 Гц), 6,81-6,84 (1H, м), 6,86-6,95 (2H, м), 7,08 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,17-7,24 (2H, м), 7,29-7,34 (1H, м), 7,76 (1H, дд, J=8,7, 2,7 Гц), 7,95 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,18 (1H, с), 8,51 (1H, с).

Температура плавлення: 133-135°C

Приклад 157

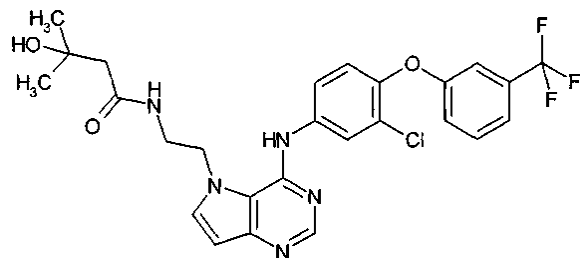


Одержання N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етил}-2-метоксиацетаміду

Вказану в заголовку сполуку (120 мг) одержували як безбарвні кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 155 (iv) використовуючи 5-(2-аміноетил)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну дигідрохлорид (150 мг), метоксиоцтову кислоту (52 мг), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (166 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (133 мг), триетиламін (0,40 мл) і N,N-диметилформамід (5,0 мл).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 3,44 (3H, c), 3,60-3,71 (2H, м), 4,00 (2H, c), 4,44-4,53 (2H, м), 6,62 (1H, д, $J=3,0$ Гц), 7,02-7,15 (3H, м), 7,19 (1H, д, $J=3,0$ Гц), 7,22-7,35 (2H, м), 7,38-7,45 (1H, м), 7,74 (1H, дд, $J=8,7, 2,4$ Гц), 8,07 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,52 (1H, c), 8,55 (1H, c).

Приклад 158



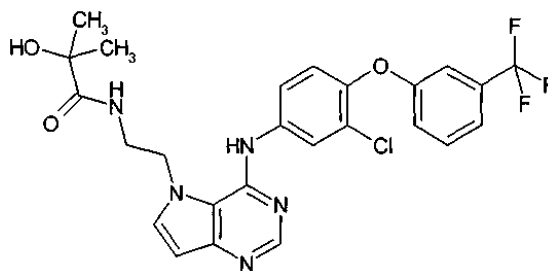
Одержання N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етил}-3-гідрокси-3-метилбутанаміду

Суміш 5-(2-аміноетил)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (150 мг), 3-гідрокси-3-метилмасляної кислоти (68 мг), гідрохлориду 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (166 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (133 мг), триетиламіну (0,40 мл) і N,N-диметилформаміду (5,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 днів. До реакційної системи додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим розсолем і сушили над сульфатом магнію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (елюент, етилацетат→етилацетат:метанол=9:1). Кристалізування з етилацетат-діізопропіловий етер давало вказану в заголовку сполуку (122 мг) як безбарвні кристали.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,33 (6H, c), 2,49 (2H, c), 2,65-2,77 (1H, м), 3,57-3,68 (2H, м), 4,44-4,53 (2H, м), 6,61 (1H, д, $J=3,0$ Гц), 6,93-7,01 (1H, м), 7,07 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 7,09-7,15 (1H, м), 7,19 (1H, д, $J=3,0$ Гц), 7,23-7,35 (2H, м), 7,40-7,45 (1H, м), 7,77 (1H, дд, $J=9,0, 2,7$ Гц), 8,08 (1H, д, $J=2,7$ Гц), 8,52 (1H, c), 8,66 (1H, c).

Температура плавлення: 167-169°C

Приклад 159

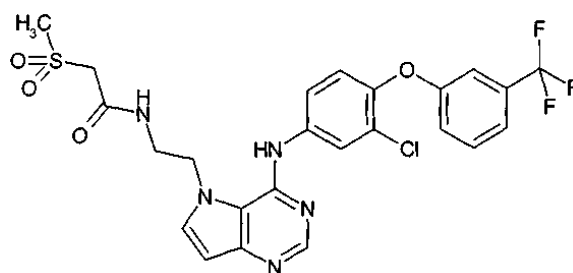


Одержання N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етил}-2-гідрокси-2-метилпропанаміду

До суспензії 5-(2-аміноетил)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (150 мг) і триетиламіну (0,40 мл) в тетрагідрофурані (5,0 мл) при кімнатній температурі додавали 1-хлоркарбоніл-1-метилетилацетат (0,12 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 днів, додавали водний гідрокарбонат натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку в етанолі (3,0 мл) при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,5 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 24 г суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску, і залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (елюент, етилацетат→етилацетат:метанол=9:1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (133 мг) як безбарвні кристали.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,49 (6H, c), 2,12-2,27 (1H, м), 3,56-3,67 (2H, м), 4,42-4,52 (2H, м), 6,61 (1H, д, $J=3,3$ Гц), 7,06 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 7,08-7,14 (1H, м), 7,15-7,43 (5H, м), 7,86 (1H, дд, $J=9,0, 2,7$ Гц), 8,10 (1H, д, $J=2,7$ Гц), 8,51 (1H, c), 8,72 (1H, c).

Приклад 160



Одержання N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етил}-2-(метилсульфоніл)ацетаміду

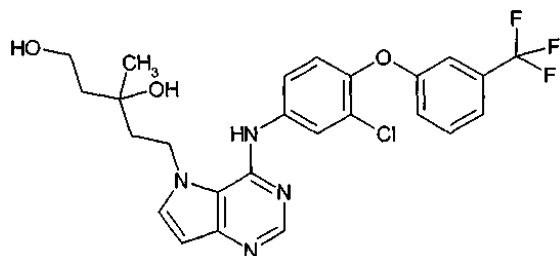
Суміш 5-(2-аміноетил)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (150 мг), 2-(метилсульфоніл)оцтової кислоти (79,6 мг), гідрохлориду 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (166 мг), моногі-

драту 1-гідроксибензотриазолу (133 мг), триетиламіну (0,40 мл) і N,N-диметилформаміду (5,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г. До реакційної системи додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим розсолем і сушили над сульфатом магнію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (елюент, етилацетат→етилацетат:метанол=4:1). Кристалізування з етилацетат-діізопропіловий етер давало вказану в заголовку сполуку (128 мг) як безбарвний кристалічний порошок.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 3,12 (3H, c), 3,64-3,75 (2H, м), 3,98 (2H, c), 4,43-4,53 (2H, м), 6,62 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,07 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,09-7,15 (1H, м), 7,18-7,33 (4H, м), 7,40-7,45 (1H, м), 7,77 (1H, дд, J=9,0, 2,7 Гц), 7,96 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,19 (1H, c), 8,51 (1H, c).

Температура плавлення: 177-178°C

Приклад 161



Одержання 5-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]-3-метилпентан-1,3-діолу

(i) Одержання 3,5-дигідрокси-3-метилпентилбензоату

Розчин 3-метил-1,3,5-пентантріолу (21,9 г), бензойного ангідриду (7,39 г), піридину (4,0 мл) і 4-(N,N-диметиламіно)піридину (0,39 г) в ацетонітрилі (200 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Після концентрування при пониженому тиску, додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску, і залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=1:1→етилацетат) одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,27 г) як безбарвне масло.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,36 (3H, c), 1,72-1,81 (1H, м), 1,86-2,13 (3H, м), 2,47 (1H, т, J=4,7 Гц), 2,89 (1H, c), 3,85-4,02 (2H, м), 4,52 (2H, т, J=6,8 Гц), 7,42-7,48 (2H, м), 7,54-7,60 (1H, м), 8,00-8,04 (2H, м).

(ii) Одержання 5-бром-3-гідрокси-3-метилпентилбензоату

До розчину 3,5-дигідрокси-3-метилпентилбензоату (1,0 г) і тетраброміду вуглецю (2,78 г) в тетрагідрофурані (30 мл) по краплям додавали розчин трифенілфосфіну (2,20 г) в тетрагідрофурані (10 мл) при охолодженні льодом.

Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 днів, додавали воду, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску, залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=9:1→6:4) одержуючи вказану в заголовку сполуку (979 мг) як безбарвне масло.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,32 (3H, c), 1,78 (1H, c), 1,97-2,02 (2H, м), 2,11-2,23 (2H, м), 3,53 (2H, т, J=8,1 Гц), 4,51 (2H, т, J=6,5 Гц), 7,42-7,48 (2H, м), 7,55-7,60 (1H, м), 8,00-8,04 (2H, м).

(iii) Одержання 5-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)-3-гідрокси-3-метилпентилбензоату

Вказану в заголовку сполуку (773 мг) одержували як безбарвне масло за реакцією подібною описаній в Прикладі 154 (i) використовуючи 4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин (400 мг), 5-бром-3-гідрокси-3-метилпентилбензоат (979 мг), карбонат цезію (0,94 г) і N,N-диметилформамід (10 мл).

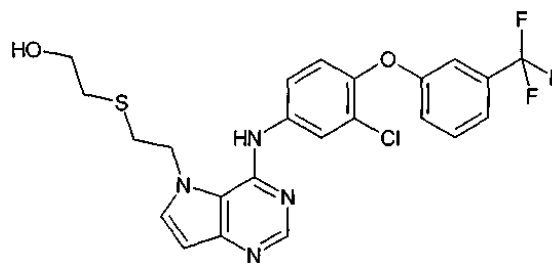
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,41 (3H, c), 1,91 (1H, c), 2,01-2,13 (4H, м), 4,54 (2H, т, J=6,6 Гц), 4,59-4,76 (2H, м), 6,71 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,40-7,46 (2H, м), 7,51 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,54-7,60 (1H, м), 7,98-8,01 (2H, м), 8,69 (1H, c).

(iv) Одержання 5-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]-3-метилпентан-1,3-діолу

Вказану в заголовку сполуку (223 мг) одержували як безбарвні кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 154 (ii) використовуючи 5-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)-3-гідрокси-3-метилпентилбензоат (250 мг), 3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]анілін (230 мг), ізопропіловий спирт (1,5 мл) і 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,0 мл).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,35 (3H, c), 1,62-1,71 (1H, м), 1,89-2,22 (4H, м), 3,93-4,18 (2H, м), 4,54-4,65 (3H, м), 6,56 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,04 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,08-7,14 (1H, м), 7,19-7,25 (2H, м), 7,29-7,35 (1H, м), 7,39-7,44 (1H, м), 7,61 (1H, дд, J=8,7, 2,7 Гц), 7,93 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,49 (1H, c), 8,52 (1H, ш c).

Приклад 162



Одержання 2-((2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етил)тіо)етанолу

(i) Одержання 2-[(2-гідроксиетил)тіо]етилбензоату

Розчин 2-меркаптоетанолу (1,52 мл), 2-йодетилбензоату (6,00 г) і етилдіізопропіламіну

(4,53 мл) в N,N-диметилформаміді (60 мл) перемішували при 40°C протягом 3 днів. До реакційної системи додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=4:1→3:7) одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,77 г) як оранжеве масло.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,15 (1H, т, J=6,0 Гц), 2,83 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,92 (2H, т, J=6,8 Гц), 3,79 (2H, дт, J=6,0, 6,0 Гц), 4,50 (2H, т, J=6,8 Гц), 7,43-7,48 (2H, м), 7,55-7,61 (1H, м), 8,03-8,08 (2H, м).

(ii) Одержання 2-[(2-брометил)тіо]етилбензоату

Вказану в заголовку сполуку (966 мг) одержували як безбарвне масло за реакцією подібною описаній в Прикладі 161 (ii) використовуючи 2-[(2-гідроксиетил)тіо]етилбензоат (1,0 г), тетрабромід вуглецю (2,20 г), трифенілфосфін (1,74 г) і дихлорметан (50 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,95 (2H, т, J=6,8 Гц), 3,02-3,08 (2H, м), 3,50-3,56 (2H, м), 4,49 (2H, т, J=6,8 Гц), 7,43-7,48 (2H, м), 7,55-7,61 (1H, м), 8,03-8,06 (2H, м).

(iii) Одержання 2-[(2-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил)тіо]етилбензоату

Вказану в заголовку сполуку (790 мг) одержували як безбарвне масло за реакцією подібною описаній в Прикладі 154 (i) використовуючи 4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин (420 мг), 2-[(2-брометил)тіо]етилбензоат (966 мг), карбонат цезію (1,34 г) і N,N-диметилформамід (4,2 мл).

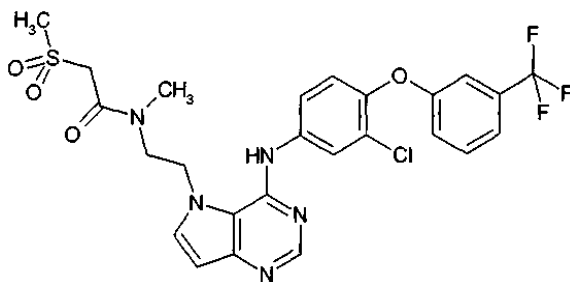
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,81 (2H, т, J=6,8 Гц), 3,08 (2H, т, J=6,9 Гц), 4,45 (2H, т, J=6,8 Гц), 4,69 (2H, т, J=6,9 Гц), 6,73 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,39-7,46 (2H, м), 7,53-7,62 (2H, м), 7,96-8,06 (2H, м), 8,71 (1H, с).

(iv) Одержання 2-[(2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил]тіо]етанолу

Вказану в заголовку сполуку (420 мг) одержували як безбарвні кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 154 (ii) використовуючи 2-[(2-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил)тіо]етилбензоат (505 мг), 3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]анілін (480 мг), ізопропіловий спирт (10 мл) і 1N водний розчин гідроксиду натрію (3,0 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,92-2,00 (1H, м), 2,52 (2H, т, J=5,6 Гц), 3,13 (2H, т, J=6,5 Гц), 3,65-3,75 (2H, м), 4,61 (2H, т, J=6,5 Гц), 6,67 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,08 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,09-7,13 (1H, м), 7,18-7,23 (1H, м), 7,29 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,32-7,35 (1H, м), 7,41-7,46 (1H, м), 7,51 (1H, дд, J=8,7, 2,7 Гц), 7,77 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,80 (1H, с), 8,55 (1H, с).

Приклад 163



Одержання N-{2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил]-N-метил-2-(метилсульфоніл)ацетаміду

(i) Одержання трет-бутил [2-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил]метилкарбамату

До розчину 2-(метиламіно)етанолу (1,00 г) в тетрагідрофурани (10 мл) при кімнатній температурі додавали ди-трет-бутилкарбонат (3,60 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 г, суміш концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку і триетиламіну (3,71 мл) в тетрагідрофурани (50 мл) по краплям додавали метансульфонілхлорид (1,55 мл) при 0°C, і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. До реакційної системи додавали водний гідрокарбонат натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи безбарвне масло. Вказану в заголовку сполуку (902 мг) одержували як блідо-жовте масло за реакцією подібною описаній в Прикладі 154 (i) використовуючи одержане масло, 4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин (1,34 г), карбонат цезію (5,69 г) і N,N-диметилформамід (20 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,12 (4,5H, с), 1,43 (4,5H, м), 2,55 (1,5H, с), 2,81 (1,5H, с), 3,58-3,60 (2H, м), 4,54-4,69 (2H, м), 6,73 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,29-7,35 (0,5H, м), 7,38-7,46 (0,5H, м), 8,71 (1H, с).

(ii) Одержання трет-бутил [2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил]метилкарбамату

Вказану в заголовку сполуку (622 мг) одержували як безбарвну аморфну тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 155 (ii) використовуючи трет-бутил [2-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил]метилкарбамат (450 мг), 3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]анілін (500 мг) і ізопропіловий спирт (4,5 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,51 (9H, с), 3,01 (3H, с), 3,51-3,59 (2H, м), 4,41-4,51 (2H, м), 6,60 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,06 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,08-7,13 (1H, м), 7,15-7,24 (2H, м), 7,30 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,38-7,44 (1H, м), 7,85-7,93 (1H, м), 7,99-8,04 (1H, м), 8,50 (1H, с), 8,82 (1H, с).

(iii) Одержання N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5-[2-(метиламіно)етил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду

Вказану в заголовку сполуку (538 мг) одержували як блідо-жовті кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 155 (iii) використовуючи трет-бутил [2-[4-((3-хлор-4-[3-

(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил]метилкарбамат (622 мг), 2N хлорводневу кислоту (10 мл) і тетрагідрофуран (20 мл).

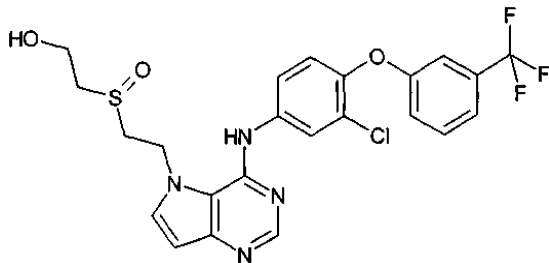
¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 2,54 (3H, т, J=5,3 Гц), 3,32-3,44 (2H, м), 5,01-5,15 (2H, м), 6,74 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,22-7,27 (2H, м), 7,36 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,51 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,60-7,69 (2H, м), 7,91-7,96 (1H, м), 8,01-8,07 (1H, м), 8,72 (1H, с), 9,00-9,18 (2H, м), 10,06 (1H ш с).

(iv) Одержання N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил]-N-метил-2-(метилсульфоніл)ацетаміду

Вказану в заголовку сполуку (131 мг) одержували як безбарвні кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 155 (iv) використовуючи N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл]-5-[2-(метиламіно)етил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлорид (170 мг), 2-(метилсульфоніл)оцтову кислоту (88 мг), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (183 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (146 мг), триетиламін (0,44 мл) і N,N-диметилформамід (5,0 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,17 (3H, с), 3,34 (3H, с), 3,75-3,84 (2H, м), 4,18 (2H, с), 4,43-4,52 (2H, м), 6,64 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,08 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,10-7,16 (1H, м), 7,17-7,25 (2H, м), 7,32-7,37 (1H, м), 7,41-7,46 (1H, м), 7,86 (1H, дд, J=8,7, 2,7 Гц), 7,96 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,46 (1H, с), 8,53 (1H, с).

Приклад 164



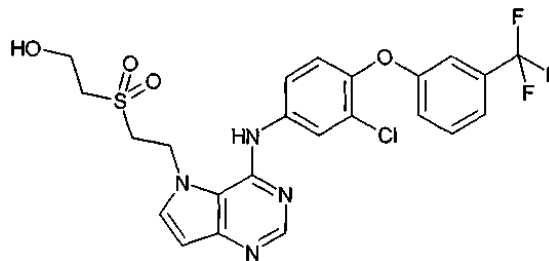
Одержання 2-({2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил]сульфініл)етанолу

До розчину 2-({2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил]тіо)етанолу (100 мг) в дихлорметані (10 мл) по краплям додавали 70% розчин 3-хлорпербензойної кислоти (58 мг) в дихлорметані (5,0 мл) при -78°C. Суміш перемішували при -78°C протягом 1 г, і додавали водний розчин тіосульфату натрію. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 0,5 г, суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолем і сушили над сульфатом магнію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, етилацетат→етилацетат:метанол=4:1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (87 мг) як безбарвні кристали.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 2,78-3,01 (2H, м), 3,27-3,40 (1H, м), 3,42-3,58 (1H, м), 3,71-3,79 (2H, м),

4,80-4,90 (2H, м), 5,02-5,09 (1H, м), 6,58-6,63 (1H, м), 7,16-7,25 (2H, м), 7,27-7,31 (1H, м), 7,44-7,50 (1H, м), 7,59-7,64 (1H, м), 7,66-7,72 (1H, м), 7,74-7,82 (1H, м), 7,96-8,03 (1H, м), 8,37 (1H, с), 9,38 (1H, с).

Приклад 165

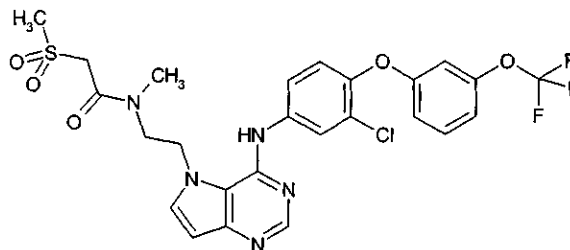


Одержання 2-({2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил]сульфоніл)етанолу

Розчин 2-({2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил]тіо)етанолу (150 мг), тетраізопропоксиду титану (43 мкл), метанолу (24 мкл) і води (10 мкл) в дихлорметані перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. До реакційної системи додавали 70% водний розчин трет-бутилгідропероксиду водню (0,12 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. До реакційної системи додавали водний розчин тіосульфату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію, концентрували при пониженому тиску, і залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, етилацетат→етилацетат:метанол=4:1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (118 мг) як безбарвні кристали.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 3,09-3,15 (2H, м), 3,62-3,75 (4H, м), 4,92-5,02 (2H, м), 5,09-5,15 (1H, м), 6,50-6,57 (1H, м), 7,16-7,32 (3H, м), 7,45-7,48 (1H, м), 7,58-7,74 (3H, м), 7,91-7,97 (1H, м), 8,37 (1H, ш с), 8,69-8,79 (1H, м).

Приклад 166



Одержання N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил]-N-метил-2-(метилсульфоніл)ацетаміду

(i) Одержання трет-бутил 2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил]метилкарбамату

Вказану в заголовку сполуку (665 мг) одержували як безбарвний аморфну тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 155 (ii) використовуючи трет-бутил [2-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етил]метилкарбамат (463 мг), 3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]анілін (679 мг) і ізопропіловий спирт (5,0 мл).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,51 (9H, c), 3,01 (3H, c), 3,48-3,61 (2H, m), 4,42-4,50 (2H, m), 6,60 (1H, d, $J=3,2$ Гц), 6,80-6,83 (1H, m), 6,86-6,95 (2H, m), 7,08 (1H, d, $J=8,7$ Гц), 7,20 (1H, d, $J=3,2$ Гц), 7,28-7,33 (1H, m), 7,85-7,95 (1H, m), 7,99-8,05 (1H, m), 8,51 (1H, c), 8,81 (1H, ш c).

(ii) Одержання N-{3-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл}-5-[2-(метиламіно)етил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну дигідрохлориду

Вказану в заголовку сполуку (557 мг) одержували як біло-жовті кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 155 (iii) використовуючи трет-бутил [2-(4-({3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етил]метилкарбамат (665 мг), 2N хлорводневу кислоту (10 мл) і тетрагідрофуран (20 мл).

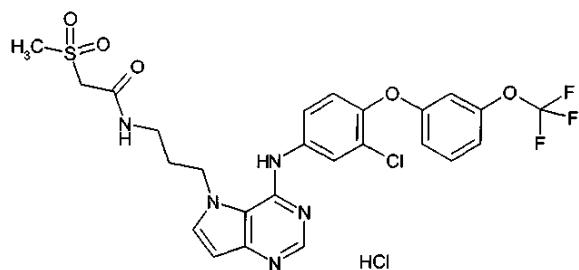
^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,52-2,66 (2H, m), 3,29-3,45 (2H, m), 5,03-5,15 (2H, m), 6,75 (1H, d, $J=3,0$ Гц), 6,91-7,00 (2H, m), 7,11-7,18 (1H, m), 7,35 (1H, d, $J=8,7$ Гц), 7,51-7,57 (1H, m), 7,63-7,69 (1H, m), 7,91-7,96 (1H, m), 8,06 (1H, d, $J=3,3$ Гц), 8,73 (1H, c), 9,06-9,26 (2H, m), 10,11 (1H, ш c).

(iii) Одержання N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етил]-N-метил-2-(метилсульфоніл)ацетаміду

Вказану в заголовку сполуку (147 мг) одержували як безбарвні кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 155 (iv) використовуючи N-{3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл}-5-[2-(метиламіно)етил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (170 мг), 2-(метилсульфоніл)оцтову кислоту (87 мг), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (179 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (143 мг), триетиламін (0,43 мл) і N,N-диметилформамід (5,0 мл).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 3,17 (3H, c), 3,34 (3H, c), 3,75-3,84 (2H, m), 4,18 (2H, c), 4,43-4,52 (2H, m), 6,64 (1H, d, $J=3,0$ Гц), 7,08 (1H, d, $J=8,7$ Гц), 7,10-7,16 (1H, m), 7,17-7,25 (2H, m), 7,32-7,37 (1H, m), 7,41-7,46 (1H, m), 7,86 (1H, d, $J=8,7$, 2,7 Гц), 7,96 (1H, d, $J=2,7$ Гц), 8,46 (1H, c), 8,53 (1H, c).

Приклад 167



Одержання N-{3-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]пропіл]-2-(метилсульфоніл)ацетаміду гідрохлориду

(i) Одержання трет-бутил [3-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)пропіл]карбамату

Вказану в заголовку сполуку (1,04 г) одержували як безбарвне масло за реакцією подібною описаній в Прикладі 154 (i) використовуючи 4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин (500 мг), трет-бутил 3-бромпропілкарбамат (1,00 г), карбонат цезію (1,59 г) і N,N-диметилацетамід (5,0 мл).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, c), 2,02-2,12 (2H, m), 3,13-3,25 (2H, m), 4,50-4,66 (3H, m), 6,78 (1H, d, $J=3,0$ Гц), 7,61-7,69 (1H, m), 8,71 (1H, c).

(ii) Одержання трет-бутил [3-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]пропіл]карбамату

Вказану в заголовку сполуку (398 мг) одержували як безбарвний аморфну тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 155 (ii) використовуючи трет-бутил [3-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)пропіл]карбамат (546 мг), 3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]анілін (640 мг) і ізопропіловий спирт (10 мл).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,42 (9H, c), 2,10-2,21 (2H, m), 3,17-3,27 (2H, m), 4,40 (2H, t, $J=7,5$ Гц), 4,69-4,79 (1H, m), 6,62 (1H, d, $J=3,0$ Гц), 6,81 (1H, ш c), 6,85-6,95 (2H, m), 7,04-7,13 (2H, m), 7,29-7,34 (2H, m), 7,54-7,60 (1H, m), 7,89 (1H, d, $J=3,0$ Гц), 8,52 (1H, c).

(iii) Одержання 5-(3-амінопропіл)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл}-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну дигідрохлориду

Вказану в заголовку сполуку (355 мг) одержували як безбарвний кристалічний порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 155 (iii) використовуючи трет-бутил [3-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]пропіл]карбамат (398 мг), 2N хлорводневу кислоту (10 мл) і тетрагідрофуран (20 мл).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,03-2,16 (2H, m), 2,61-2,75 (2H, m), 4,86 (2H, t, $J=6,6$ Гц), 6,70 (1H, d, $J=3,0$ Гц), 6,94-7,01 (2H, m), 7,11-7,19 (1H, m), 7,37 (1H, d, $J=8,7$ Гц), 7,52-7,58 (1H, m), 7,67 (1H, dd, $J=8,7$, 2,7 Гц), 7,95 (1H, d, $J=2,1$ Гц), 7,96-8,15 (4H, m), 8,72 (1H, c), 9,96 (1H, ш c).

(iv) Одержання N-{3-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]пропіл]-2-(метилсульфоніл)ацетаміду гідрохлориду

N-{3-[4-({3-Хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]пропіл]-2-(метилсульфоніл)ацетамід одержували за реакцією подібною описаній в Прикладі 155 (iv) використовуючи

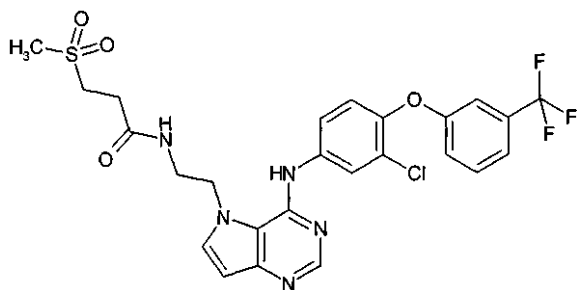
5-(3-амінопропіл)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл}-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну дигідрохлорид (170 мг), 2-(метилсульфоніл)оцтову кислоту (85,0 мг), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (177 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (141 мг), триетиламін (0,43 мл) і N,N-диметилформамід (5,0 мл). До розчину

N-{3-[4-({3-хлор-4-[3-

(трифторметокси)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-5-іл]пропіл}-2-(метилсульфоніл)ацетаміду в етилацетат (1,0 мл) додавали 4N хлорводнева кислота-етилацетат (0,50 мл) при кімнатній температурі, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Після концентрування при пониженому тиску, додавали діізопропіловий етер і кристали, що утворились, збирали фільтруванням. Кристали промивали діізопропіловим етером одержуючи вказану в заголовку сполуку (128 мг) як безбарвний кристалічний порошок.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆) δ: 1,88-2,00 (2H, м), 2,97-3,08 (2H, м), 3,11 (3H, с), 4,04 (2H, с), 4,63-4,72 (2H, м), 6,67 (1H, д, J=3,0 Гц), 6,94-7,01 (2H, м), 7,13-7,21 (1H, м), 7,36 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,49-7,65 (2H, м), 7,91 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,96 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,45-8,52 (1H, м), 8,70 (1H, с), 9,67 (1H, ш с).

Приклад 168



Одержання N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-5-іл]етил}-3-(метилсульфоніл)пропанаміду

(i) Одержання N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-5-іл]етил}-3-(метилтіо)пропанаміду

До суміші 5-(2-аміноетил)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (230 мг) і триетиламіну (0,61 мл) в тетрагідрофурані (8,0 мл) додавали 3-(метилтіо)пропіонілхлорид (0,15 мл) при охолодженні льодом. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 20 г, додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску, і залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (елюент, етилацетат→етилацетат:метанол=9:1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (133 мг) як безбарвні кристали.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,13(3H, с), 2,59 (2H, т, J=6,9 Гц), 2,83 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,57-3,69 (2H, м), 4,45-4,55 (2H, м), 6,39-6,47 (1H, м), 6,62 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,08 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,09-7,14 (1H, м), 7,20 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,23-7,27 (1H, м), 7,29-7,34 (1H, м), 7,39-7,47 (1H, м), 7,83 (1H, дд, J=8,7, 2,7 Гц), 8,12 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,523 (1H, с), 8,63 (1H, с).

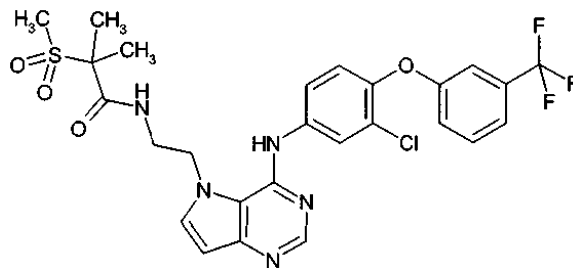
(ii) Одержання N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-

піроло[3,2-*d*]піримідин-5-іл]етил}-3-(метилсульфоніл)пропанаміду

Вказану в заголовку сполуку (97 мг) одержували як безбарвні кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 165 використовуючи N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-5-іл]етил}-3-(метилтіо)пропанамід (150 мг), тетраізопропоксид титану (40,3 мкл), метанол (22,2 мкл), воду (9,3 мкл), 70% водний розчин трет-бутил гідропероксиду (0,12 мл) і дихлорметан (8,0 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆) δ: 2,41-2,57 (2H, м), 2,95 (3H, с), 3,26 (2H, т, J=7,5 Гц), 3,35-3,45 (2H, м), 4,48-4,58 (2H, м), 6,51 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,18-7,32 (3H, м), 7,43-7,50 (1H, м), 7,58-7,67 (2H, м), 7,73-7,82 (1H, м), 8,02-8,07 (1H, м), 8,34-8,45 (2H, м), 8,75 (1H, с).

Приклад 169



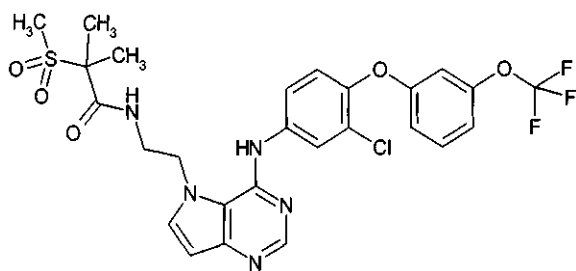
Одержання N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-5-іл]етил}-2-метил-2-(метилсульфоніл)пропанаміду

До розчину 2-метил-2-(метилсульфоніл)пропанової кислоти (115 мг) і N,N-диметилформаміду (каталітична кількість) в тетрагідрофурані (5,0 мл) додавали тіонілхлорид (0,10 мл) при кімнатній температурі. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 г, суміш концентрували при пониженому тиску. Розчин залишку в тетрагідрофурані (10 мл) по краплям додавали до суспензії 5-(2-аміноетил)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (180 мг) і триетиламіну (0,48 мл) в тетрагідрофурані (10 мл) при кімнатній температурі. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 20 г, до реакційної системи додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (елюент, етилацетат→етилацетат:метанол=9:1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (205 мг) як безбарвні кристали.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,70 (6H, с), 2,93 (3H, с), 3,63-3,73 (2H, м), 4,43-4,52 (2H, м), 6,64 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,09 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,10-7,16 (1H, м), 7,18-7,24 (2H, м), 7,27-7,35 (2H, м), 7,40-7,47 (1H, м), 7,90 (1H, дд, J=8,7, 2,7 Гц), 8,05 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,38 (1H, с), 8,54 (1H, с).

Температура плавлення: 167-168°C

Приклад 170

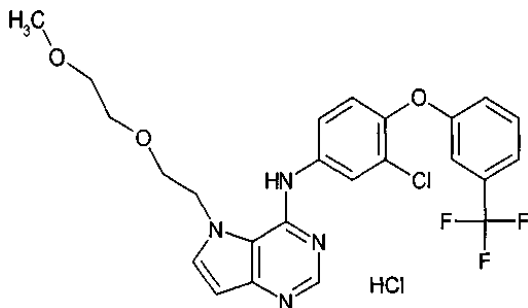


Одержання N-(2-((3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил]-2-метил-2-(метилсульфоніл)пропанаміду

До розчину 2-метил-2-(метилсульфоніл)пропанової кислоти (92 мг) і N,N-диметилформаміду (каталітична кількість) в тетрагідрофурани (5,0 мл) додавали тіонілхлорид (80 мкл) при кімнатній температурі. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 г, суміш концентрували при пониженому тиску. Розчин залишку в тетрагідрофурани-дихлорметан (10 мл-10 мл) по краплям додавали до суспензії 5-(2-аміноетил)-N-(3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (150 мг) і триетиламіну (0,39 мл) в тетрагідрофурани (10 мл) при кімнатній температурі. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 20 г, до реакційної системи додавали водний гідрокарбонат натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (елюент, етилацетат→етилацетат:метанол=9:1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (108 мг) як блідо-жовті кристали.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,70 (6H, c), 2,93 (3H, c), 3,62-3,73 (2H, м), 4,42-4,51 (2H, м), 6,64 (1H, д, J=3,3 Гц), 6,82-6,86 (1H, м), 6,88-6,96 (2H, м), 7,09 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,21 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,26-7,35 (2H, м), 7,89 (1H, д, J=9,0, 2,6 Гц), 8,04 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,37 (1H, c), 8,54 (1H, c).

Приклад 171



Одержання N-(3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)-5-[2-(2-метоксиетокси)етил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну гідрохлориду

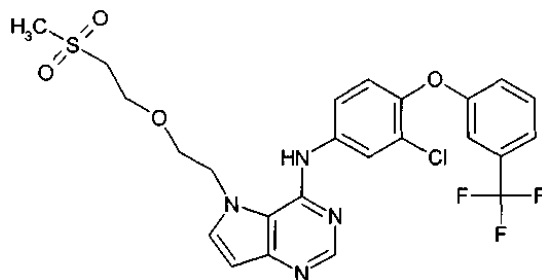
4-Хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин (500 мг) розчиняли в N,N-диметилформаміді (10 мл), і дода-

вали карбонат калію (830 мг) і 2-(2-метоксиетокси)етил 4-метилбензолсульфонат (920 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 г. До реакційної суміші додавали при охолодженні льодом насичений водний гідрокарбонат натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=50:50→0:100). Одержане масло розчиняли в ізопропіловому спирті (10 мл) і додавали

3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]анілін. Суміш перемішували при 90°C протягом 4 г, до реакційної суміші додавали при охолодженні льодом насичений водний гідрокарбонат натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, етилацетат:метанол=100:0→етилацетат:метанол=90:10), і кристалізували з 4N хлорводневої кислотою етилацетатний розчин/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (277 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 3,06 (3H, c), 3,33-3,35 (2H, м), 3,55-3,61 (2H, м), 3,83-3,86 (2H, м), 4,83-4,86 (2H, м), 6,71 (1H, д, J=3 Гц), 7,24-7,72 (7H, м), 7,99-8,04 (2H, м), 8,77 (1H, c), 9,92 (1H, c).

Приклад 172



Одержання N-(3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)-5-[2-(2-(метилсульфоніл)етокси)етил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

(i) Одержання N-(3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)-5-[2-(2-(метилтіо)етокси)етил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

Сполуку (150 мг) Прикладу 147 розчиняли в тетрагідрофурани (10 мл) і при охолодженні льодом додавали триетиламін (1,50 мл) і метансульфонілхлорид (0,70 мл), і суміш перемішували протягом 1 г. До цього реакційного розчину при охолодженні льодом додавали насичений водний гідрокарбонат натрію, і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над сульфатом магнію і концентрували, і залишок розчиняли в змішаному розчиннику N,N-диметилформамід (5,0 мл) і тетрагідрофурани (4,0 мл). Додавали метантіолат натрію (180 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. До реакційної суміші при охолодженні льодом додавали насичений водний гідрокарбонат натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок відокремлювали і очи-

щали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, етилацетат:метанол=100:0→етилацетат:метанол=90:10) одержуючи вказану в заголовку сполуку (123 мг).

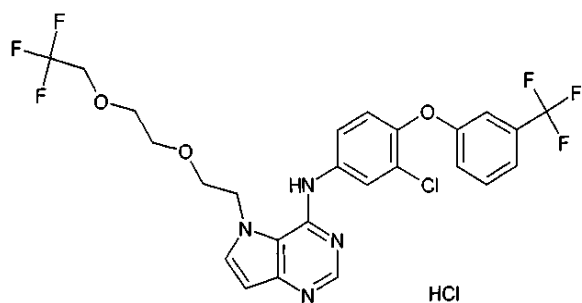
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,02 (3H, c), 2,66-2,73 (2H, м), 3,74-3,78 (2H, м), 3,98-4,01 (2H, м), 4,55-4,58 (2H, м), 6,66 (1H, д, J=3 Гц), 7,07-7,63 (6H, м), 7,88 (1H, ш с), 8,02 (1H, с), 8,55 (1H, с), 8,74 (1H, с).

(ii) Одержання N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5-{2-[2-(метилсульфоніл)етокси]етил}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

N-{3-Хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5-{2-[2-(метилтіо)етокси]етил}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-амін (70,0 мг) розчиняли в дихлорметані (5,0 мл), додавали тетраізопропоксид титану (0,10 мл), метанол (0,50 мл) і 70% водний розчин трет-бутилгідропероксиду (8,0 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. До реакційної суміші додавали при охолодженні льодом насичений водний розчин тіосульфату натрію і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і екстрагували дихлорметаном. Екстракт сушили над сульфатом магнію і концентрували, і залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, етилацетат:метанол=100:0→етилацетат:метанол=90:10). Кристалізування з діетиловий етер/етилацетат/гексан давало вказану в заголовку сполуку (62,5 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,62 (3H, c), 4,57-4,61 (2H, м), 6,68 (1H, д, J=3 Гц), 4,16 (1H, м), 5,08 (2H, с), 5,55 (2H, с), 6,33 (1H, ш с), 6,66 (1H, д, J=3 Гц), 7,09-7,60 (7H, м), 7,86 (1H, д, J=3 Гц), 8,11 (1H, с), 8,55 (1H, с).

Приклад 173

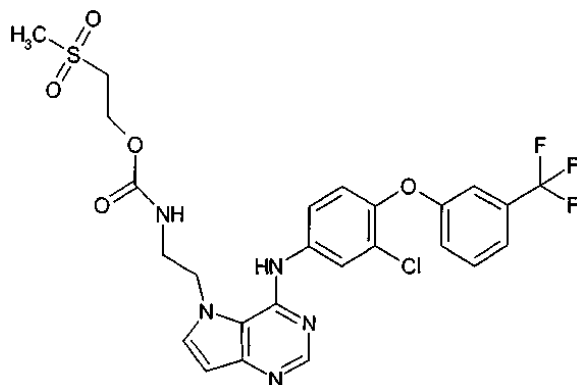


Одержання N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5-{2-[2-(2,2,2-трифторетокси)етокси]етил}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну гідрохлориду

Вказану в заголовку сполуку (107 мг) одержували як кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 172 (i) використовуючи сполуку (200 мг) Прикладу 147, натрій 2,2,2-трифторетанолат (1,20 г), тетрагідрофуран (7,0 мл) і N,N-диметилформамід (10 мл) при температурі реакції 50°C, і кристалізування з 4N хлорводнева кислота-етилацетатний розчин/гексан.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 3,09 (4H, м), 3,30-3,39 (2H, м), 4,61 (2H, ш с), 5,12 (2H, ш с), 6,53 (1H, д, J=3 Гц), 7,20-8,56 (10H, м).

Приклад 174

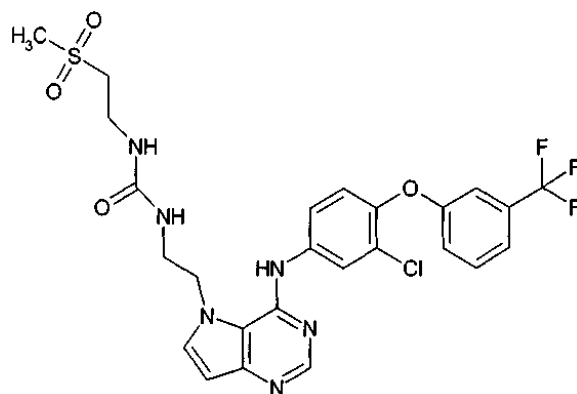


Одержання 2-(метилсульфоніл)етил {2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}карбамату

5-(2-Аміноетил)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-амін дигідрохлорид (64,1 мг) і триетиламін (1,0 мл) розчиняли в дихлорметані (5,0 мл), додавали 1-({2-(метилсульфоніл)етокси}карбоніл)окси)піролідин-2,5-діон (45,6 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. До реакційної суміші при охолодженні льодом додавали насичений водний гідрокарбонат натрію, і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили на сульфатом магнію і концентрували, і залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, етилацетат:метанол=100:0→етилацетат:метанол=95:5). Кристалізування з діетиловий етер/гексан давало вказану в заголовку сполуку (61,0 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,10 (3H, c), 3,48-3,52 (2H, м), 3,70-3,75 (2H, м), 4,62-4,68 (2H, м), 4,75-4,79 (2H, м), 5,57 (1H, м), 6,78 (1H, д, J=3 Гц), 7,22-7,61 (6H, м), 7,92 (1H, м), 8,11 (1H, м), 8,20 (1H, с), 8,68 (1H, с).

Приклад 175



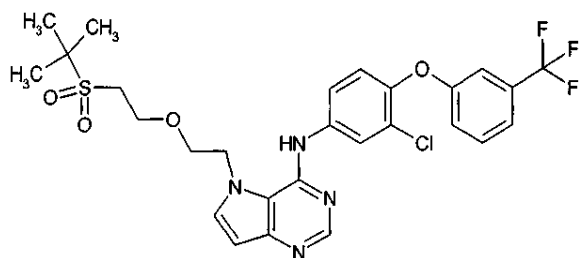
Одержання N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-N'-[2-(метилсульфоніл)етил]сечовини

5-(2-Аміноетил)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлорид (54,1 мг) і триетиламін (0,7 мл) розчиняли в дихлорметані (10

мл), додавали 1,1'-карбоніліс(1H-імідазол) і суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 1 г, додавали 2-(метилсульфоніл)етанамін (1,0 мл), і суміш ще перемішували 1 г. До реакційної суміші при охолодженні льодом додавали насичений водний гідрокарбонат натрію і суміш екстрагували дихлорметаном. Екстракт сушили над сульфатом магнію і концентрували, і залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, етилацетат:метанол=100:0→етилацетат: метанол=90:10). Кристалізували з діетиловий етер/етилацетат/гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (37,6 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,84 (3H, c), 3,11-3,17 (2H, м), 3,40-3,50 (2H, м), 3,66-3,72 (2H, м), 4,39-4,44 (2H, м), 5,55 (2H, м), 6,47 (1H, д, J=3 Гц), 7,00-7,39 (6H, м), 7,81-7,88 (1H, м), 7,99 (1H, м), 8,40 (1H, c), 8,73 (1H, c).

Приклад 176



Одержання 5-{2-[2-(трет-бутилсульфоніл)етокси]етил}-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)феноксифеніл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

(i) Одержання 5-{2-[2-(трет-бутилтіо)етокси]етил}-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)феноксифеніл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

2-{2-[4-({3-Хлор-4-[3-(трифторметил)феноксифеніл]аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етокси]етанол (150 мг) розчиняли в тетрагідрофурані (6,0 мл), і додавали при охолодженні льодом триетиламін (1,00 мл) і метансульфонілхлорид (0,59 мл) і суміш перемішували протягом 1 г. До цього реакційного розчину при охолодженні льодом додавали насичений водний гідрокарбонат натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над сульфатом магнію і концентрували, і залишок розчиняли в змішаному розчиннику N,N-диметилформамід (4,0 мл) і тетрагідрофуран (6,0 мл). Додавали натрій 2-метилпропан-2-тіолат (220 мг), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. До реакційної суміші при охолодженні льодом додавали насичений водний гідрокарбонат натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, етилацетат:метанол=100:0→етилацетат:метанол=90:10) одержуючи вказану в заголовку сполуку (143 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,23 (9H, c), 2,69-2,73 (2H, м), 3,73-3,78 (2H, м), 3,97-3,99 (2H, м), 4,54-4,57 (2H, м), 6,66 (1H, д, J=3 Гц), 7,07-7,45 (6H, м), 7,64-

7,68 (1H, м), 7,89 (1H, д, J=3 Гц), 8,55 (1H, c), 8,77 (1H, c).

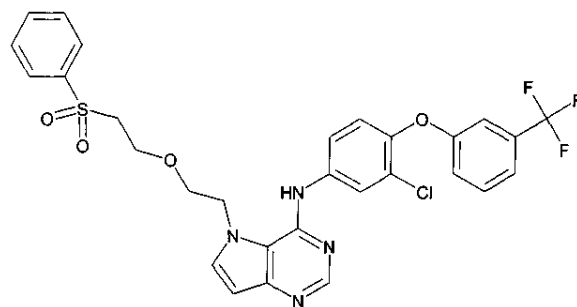
(ii) Одержання 5-{2-[2-(трет-бутилсульфоніл)етокси]етил}-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)феноксифеніл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

5-{2-[2-(трет-Бутилтіо)етокси]етил}-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)феноксифеніл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну (140 мг) розчиняли в дихлорметані (5,0 мл), додавали тетраізопропоксид титану (0,90 мл), метанол (0,20 мл) і 70% водний розчин трет-бутил гідропероксиду (7,0 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. До реакційної суміші при охолодженні льодом додавали насичений водний розчин тіосульфату натрію, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і екстрагували дихлорметаном. Екстракт сушили над сульфатом магнію і концентрували, і залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, етилацетат:метанол=100:0→етилацетат:метанол=90:10). Кристалізування з діетиловий етер/етилацетат/гексан давало вказану в заголовку сполуку (10,6 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,24 (9H, c), 3,00-3,04 (2H, м), 3,97-4,08 (4H, м), 4,49-4,52 (2H, м), 6,59 (1H, д, J=3 Гц), 7,00-7,56 (7H, м), 7,84 (1H, д, J=3 Гц), 8,27 (1H, c), 8,48 (1H, c).

Температура плавлення: 79,5-81,5°C

Приклад 177



Одержання N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)феноксифеніл]-5-{2-[2-(фенілсульфоніл)етокси]етил}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

(i) Одержання N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)феноксифеніл]-5-{2-[2-(фенілтіо)етокси]етил}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

Вказану в заголовку сполуку (96,4 мг) одержували за реакцією подібною описаній в Прикладі 172 (i) використовуючи сполуку (100 мг) Прикладу 147, натрій бензолтіолат (200 мг), тетрагідрофуран (5,0 мл) і N,N-диметилформамід (4,0 мл).

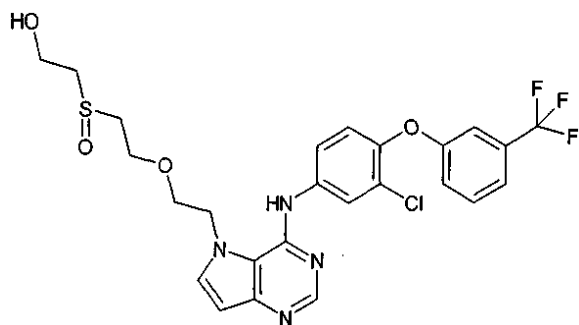
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,06-3,10 (2H, м), 3,75-3,79 (2H, м), 3,94-3,97 (2H, м), 4,52-4,55 (2H, м), 6,66 (1H, д, J=3 Гц), 7,01-7,56 (12H, м), 7,88 (1H, д, J=3 Гц), 8,56 (1H, c), 8,71 (1H, c).

(ii) Одержання N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)феноксифеніл]-5-{2-[2-(фенілсульфоніл)етокси]етил}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

Вказану в заголовку сполуку (7,2 мг) одержували за реакцією подібною описаній в Прикладі 172 (ii) використовуючи N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5-{2-[2-(фенілтіо)етокси]етил}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-амін (60 мг), дихлорметан (5,0 мл), N,N-диметилформамід (2,0 мл), тетраізопропоксид титану (0,90 мл), метанол (0,20 мл) і 70% водний розчин трет-бутил гідропероксиду (4,0 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,23-3,27 (2H, м), 3,88-4,00 (4H, м), 4,42-4,45 (2H, м), 6,58 (1H, д, J=3 Гц), 7,00-7,70 (12H, м), 7,79 (1H, д, J=3 Гц), 8,13 (1H, с), 8,47 (1H, с).

Приклад 178

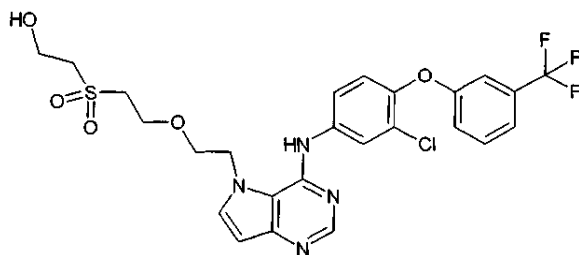


Одержання 2-[(2-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етокси)етил]сульфініл]етанолу

Сполуку (120 мг) одержану за реакцією подібною описаній в Прикладі 172 (i) використовуючи сполуку (200 мг) Прикладу 147, натрій 2-гідроксипропанілат (2,02 г), тетрагідрофуран (6,0 мл) і N,N-диметилформамід (5,0 мл) розчиняли в дихлорметані (7,0 мл). Додавали при -18°C м-хлорпербензойну кислоту (110 мг) і суміш перемішували протягом 5 г. До реакційної суміші при охолодженні льодом додавали насичений водний гідрокарбонат натрію і суміш екстрагували дихлорметаном. Екстракт сушили над сульфатом магнію і концентрували, і залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, етилацетат:метанол=100:0→етилацетат:метанол=80:20). Кристалізування з діетиловий етер/етилацетат/гексан давало вказану в заголовку сполуку (97,0 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,66-2,73 (2H, м), 2,90-2,98 (2H, м), 3,93-4,13 (6H, м), 4,56-4,62 (2H, м), 6,68 (1H, д, J=3 Гц), 7,08-7,59 (7H, м), 7,83 (1H, д, J=3 Гц), 8,37 (1H, м), 8,55 (1H, с).

Приклад 179

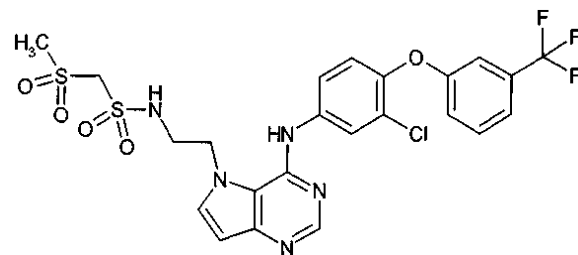


Одержання 2-[(2-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етокси)етил]сульфоніл]етанолу

Вказану в заголовку сполуку (60,2 мг) одержували як кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 172 (ii) використовуючи сполуку (87,0 мг) Прикладу 178, дихлорметан (4,0 мл), N,N-диметилформамід (2,0 мл), тетраізопропоксид титану (0,90 мл), метанол (0,50 мл) і 70% водний розчин трет-бутил гідропероксиду (5,0 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,78-2,82 (2H, м), 3,34-3,38 (2H, м), 3,79 (2H, м), 4,03-4,13 (4H, м), 4,57-4,60 (2H, м), 6,68 (1H, д, J=3 Гц), 7,07-7,57 (7H, м), 7,80 (1H, д, J=3 Гц), 8,23 (1H, м), 8,54 (1H, с).

Приклад 180

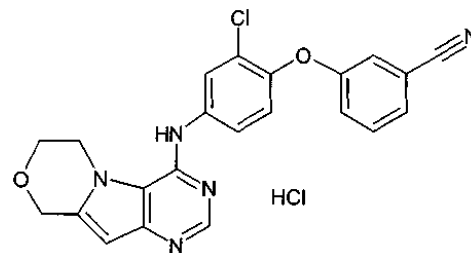


Одержання N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-1-(метилсульфоніл)метансульфонамід

5-(2-Аміноетил)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлорид (245 мг) і N-метилморфолін (1,0 мл) розчиняли в дихлорметані (6,0 мл), по краплям при охолодженні льодом додавали (метилсульфоніл)метансульфонілхлорид (0,40 мл), і суміш перемішували протягом 1 г. Додавали при охолодженні льодом насичений водний гідрокарбонат натрію і суміш екстрагували дихлорметаном. Екстракт сушили над сульфатом магнію і концентрували, і залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, етилацетат:метанол=100:0→етилацетат:метанол=80:20). Кристалізування з діетиловий етер/етилацетат давало вказану в заголовку сполуку (79,4 мг) як кристали.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,60 (3H, ш с), 3,83-3,92 (4H, м), 4,82 (2H, ш с), 6,68 (1H, д, J=3 Гц), 7,24-7,99 (8H, м), 8,73 (1H, с), 8,73 (1H, с), 9,72 (1H, с).

Приклад 181



Одержання 3-[2-хлор-4-(6,7-дигідро-9Н-піримідо[4',5':4,5]піроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-іламіно)фенокси]бензонітрилу гідрохлориду

(i) Одержання 4-фенокси-6,7-дигідро-9Н-піримідо[4',5':4,5]піроло[2,1-с][1,4]оксазину

Сполуку (130 мг) одержану в Прикладі 21 (ii) розчиняли в N,N-диметилформаміді (2,16 мл), і послідовно додавали карбонат цезію (1,05 г) і 1,2-диброметан (0,255 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Реакційну суміш розводили етилацетатом (30 мл), і промивали водою (20 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N,N-диметилформаміді (1,08 мл), додавали т-бутоксид калію (90,5 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Додавали етилацетат (30 мл)/вода (20 мл) і органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат=70/30→0/100) одержуючи вказану в заголовку сполуку (76 мг).

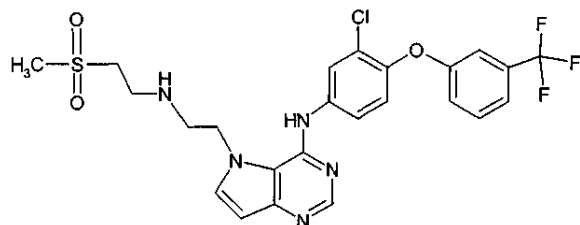
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 4,20 (2H, т, J=5 Гц), 4,55 (2H, т, J=5 Гц), 5,06 (2H, с), 6,40 (1H, с), 7,2-7,5 (5H, м), 8,44 (1H, с).

(ii) Одержання 3-[2-хлор-4-(6,7-дигідро-9Н-піримідо[4',5':4,5]піроло[2,1-с][1,4]оксазин-4-іламіно)фенокси]бензонітрилу гідрохлориду

Суміш 4-фенокси-6,7-дигідро-9Н-піримідо[4',5':4,5]піроло[2,1-с][1,4]оксазину (69 мг), 3-(4-аміно-2-хлорфенокси)бензонітрилу (95 мг), гідрохлориду піридину (75 мг) і 1-метил-2-піролідону (1 мл) перемішували при 140°C протягом 14 г. Після завершення реакції, суміш розводили етилацетатом і промивали насиченим водним гідрокарбонатом натрію і насиченим розсоллом. Органічний шар сушили над сульфатом магнію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат=50/50→0/100). Одержані фракції збирали і концентрували, і залишок розчиняли в етилацетаті (2 мл) і обробляли 4N хлорводнева кислота/етилацетат (0,13 мл) одержуючи вказану в заголовку сполуку (81 мг) як кристали гідрохлориду.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 4,17 (2H, т, J=5 Гц), 4,75 (2H, м), 5,07 (2H, с), 6,55 (1H, с), 7,2-7,7 (6H, м), 7,94 (1H, м), 8,70 (1H, с), 9,91 (1H, ш с).

Приклад 182



Одержання N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5-(2-[(метилсульфоніл)етил]аміно)етил)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну

(i) Одержання 4-хлор-5-(2,2-діетоксиетил)-5Н-піроло[3,2-д]піримідину

4-Хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин (1 г) розчиняли в N,N-диметилформаміді (13 мл), послідовно додавали карбонат цезію (6,37 г) і 2-бром-1,1-діетоксиетан (2,94 мл) і суміш перемішували при 80°C протягом 4,5 г. Реакційну суміш розводили етилацетатом (100 мл), і промивали водою (80 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат=50/50→0/100) одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,26 г) як жовте масло.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,14 (6H, т, J=6 Гц), 3,40 (2H, м), 3,72 (2H, м), 4,08 (1H, м), 4,56 (2H, д, J=5 Гц), 6,71 (1H, д, J=3 Гц), 7,55 (1H, д, J=3 Гц), 8,69 (1H, с).

(ii) Одержання 4-фенокси-5-(2,2-діетоксиетил)-5Н-піроло[3,2-д]піримідину

Суміш 4-хлор-5-(2,2-діетоксиетил)-5Н-піроло[3,2-д]піримідину (1 г), фенолу (420 мг), карбонату калію (617 мг) і 1-метил-2-піролідону (6,74 мл) перемішували при нагріванні при 140°C протягом 6 г. Реакційну суміш розводили етилацетатом (100 мл) і промивали водою (80 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат=90/10→40/60) одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,15 г) як жовте масло.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,13 (6H, т, J=7 Гц), 3,40 (2H, м), 3,69 (2H, м), 4,51 (2H, д, J=6 Гц), 4,76 (1H, т, J=6 Гц), 6,65 (1H, д, J=3 Гц), 7,2 - 7,5 (6H, м), 8,45 (1H, с).

(iii) Одержання 2-(4-фенокси-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етан-1,1-діолу

4-Фенокси-5-(2,2-діетоксиетил)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин (1,1 г) розчиняли в дихлорметан (4,53 мл)/трифтороцтова кислота (4,53 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, і залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл). Суміш промивали насиченим водним гідрокарбонатом натрію (80 мл) і органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (826 мг) як білу тверду речовину.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 4,35 (2H, д, J=6 Гц), 5,17 (1H, т, J=6 Гц), 6,14 (2H, д, J=6 Гц), 6,59 (1H, д, J=3 Гц), 7,2-7,6 (5H, м), 7,75 (1H, д, J=3 Гц), 8,28 (1H, с).

(iv) Одержання 2-(метилсульфоніл)-N-[2-(4-фенокси-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етил]етанаміну

2-(4-Фенокси-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етан-1,1-діол (500 мг) і 2-(метилсульфоніл)етиламін (341 мг) розчиняли в N,N-диметилформамід (29 мл)/оцтова кислота (2,9 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г. Додавали триацетоксиборгид натрію (579 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі

лі (етилацетат/метанол=100/0→70/30) одержуючи вказану в заголовку сполуку (508 мг) як карамелеподібну речовину.

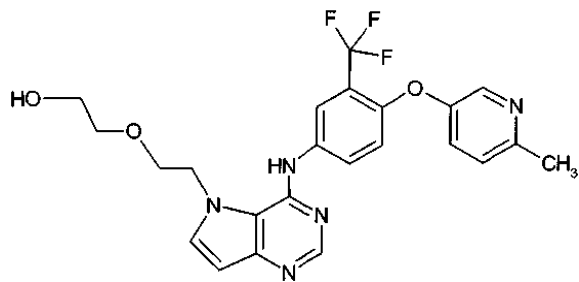
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,84 (3H, с), 3,0-3,2 (6H, м), 4,54 (2H, т, J=6 Гц), 6,66 (1H, д, J=3 Гц), 7,2-7,5 (6H, м), 8,45 (1H, с).

(v) Одержання N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5-(2-[(метилсульфоніл)етил]аміно)етил)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

2-(Метилсульфоніл)-N-[2-(4-фенокси-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил]етанамін (500 мг) розчиняли в тетрагідрофурані (5 мл), і додавали ди-трет-бутилдикарбонат (0,478 мл) і триетиламін (0,29 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат=80/20→0/100). Суміш порції (243 мг) взятої від одержаного залишку (491 мг), 3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]аніліну (228 мг), гідрохлориду піридину (183 мг) і фенолу (406 мг) перемішували при 140°C протягом 14 г. Після завершення реакції, суміш розводили дихлорметаном (50 мл) і промивали насиченим водним гідрокарбонатом натрію (30 мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (етилацетат/метанол=100/0→70/30) і кристалізували з діізопропілового етеру одержуючи вказану в заголовку сполуку (123 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,88 (3H, с), 2,89 (2H, м), 2,99 (2H, м), 3,16 (2H, т, J=6 Гц), 4,50 (2H, м), 6,51 (1H, д, J=3 Гц), 7,22 (2H, м), 7,31 (1H, д, J=9 Гц), 7,46 (1H, д, J=8 Гц), 7,5-7,7 (3H, м), 8,04 (1H, д, J=2 Гц), 8,35 (1H, с).

Приклад 183



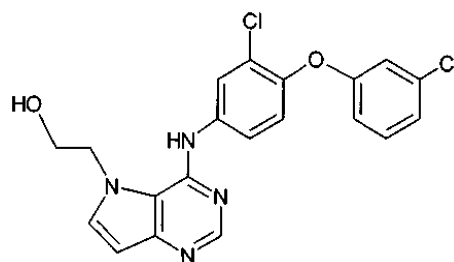
Одержання 2-[2-(4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]-3-(трифторметил)феніл]аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етокси)етанолу

Суміш 2-[2-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоату (150 мг), 4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]-3-(трифторметил)аніліну (175 мг) і 1-метил-2-піролідону (0,863 мл) перемішували при нагріванні при 140°C протягом 2,5 г. Реакційну суміш розводили етилацетатом (80 мл) і промивали водним гідрокарбонатом натрію (30 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/метанол=100/0→90/10). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. Одержаний

залишок розчиняли в метанолі (1,9 мл), додавали 1N гідроксид натрію (0,433 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г. Додавали 1N хлорводневу кислоту (0,433 мл) і суміш розводили етилацетатом (80 мл) і промивали насиченим розсолон (30 мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (етилацетат/метанол=100/0→90/10) і кристалізували з діізопропілового етеру одержуючи вказану в заголовку сполуку (118 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,46 (3H, с), 3,47 (4H, ш с), 3,82 (2H, м), 4,66 (3H, м), 6,51 (1H, д, J=3 Гц), 7,10 (1H, д, J=9 Гц), 7,31 (2H, м), 7,68 (1H, д, J=3 Гц), 7,90 (1H, дд, J=3 Гц, 9 Гц), 8,10 (1H, д, J=3 Гц), 8,24 (1H, д, J=3 Гц), 8,30 (1H, с), 8,99 (1H, ш с).

Приклад 184



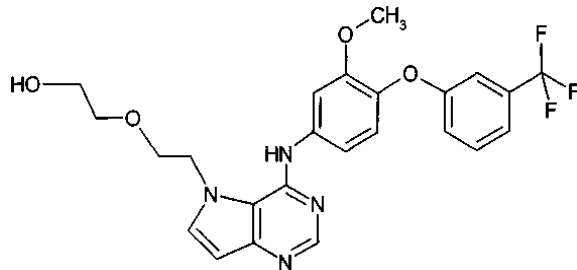
Одержання

2-(4-[(3-хлор-4-(3-хлорфенокси)феніл]аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етанолу

Вказану в заголовку сполуку (81 мг) одержували як безбарвні кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 183 використовуючи 2-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етилбензоат (100 мг), 3-хлор-4-(3-хлорфенокси)анілін (126 мг) і 1-метил-2-піролідон (0,66 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 3,87 (2H, м), 4,53 (2H, т, J=4,5 Гц), 6,31 (1H, ш с), 6,51 (1H, д, J=3 Гц), 6,88 (1H, д, J=9 Гц), 6,95 (1H, с), 7,15 (1H, д, J=9 Гц), 7,28 (1H, д, J=9 Гц), 7,38 (1H, т, J=9 Гц), 7,60 (1H, дд, J=2 Гц, 9 Гц), 7,66 (1H, д, J=3 Гц), 7,97 (1H, д, J=2 Гц), 8,34 (1H, с), 9,89 (1H, ш с).

Приклад 185



Одержання

2-[2-(4-[(3-метокси-4-(3-трифторметил)фенокси]феніл]аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етокси)етанолу

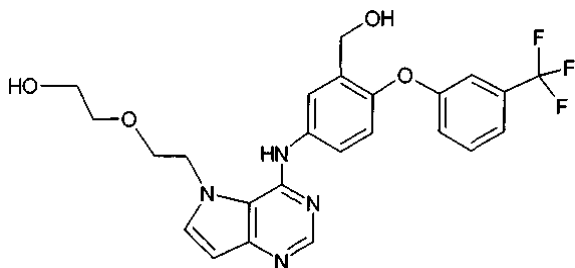
Вказану в заголовку сполуку (80 мг) одержували як безбарвні кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 183 використовуючи 2-[2-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоат (150 мг), 3-метокси-4-[3-

271

(трифторметил)фенокси)анілін (185 мг) і 1-метил-2-піролідон (0,863 мл).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 3,52 (4H, м), 3,74 (3H, с), 3,85 (2H, т, $J=5$ Гц), 4,65 (2H, т, $J=5$ Гц), 4,76 (1H, т, $J=5$ Гц), 6,51 (1H, д, $J=3$ Гц), 7,13 (3H, м), 7,35 (2H, м), 7,49 (1H, д, $J=2$ Гц), 7,55 (1H, т, $J=8$ Гц), 7,68 (1H, д, $J=3$ Гц), 8,32 (1H, с), 8,90 (1H, ш с).

Приклад 186

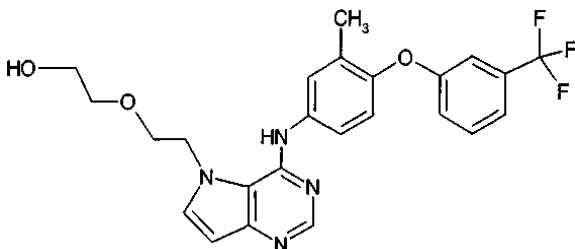


Одержання 2-(2-[4-((3-(гідроксиметил)-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етокси)етанолу

Вказану в заголовку сполуку (175 мг) одержували як безбарвні кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 183 використовуючи 2-[2-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоат (150 мг), {5-аміно-2-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}метанол (184 мг) і 1-метил-2-піролідон (0,863 мл).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 3,52 (4H, м), 3,74 (3H, с), 3,85 (2H, т, $J=5$ Гц), 4,65 (2H, т, $J=5$ Гц), 4,76 (1H, т, $J=5$ Гц), 6,51 (1H, д, $J=3$ Гц), 7,13 (3H, м), 7,35 (2H, м), 7,49 (1H, д, $J=2$ Гц), 7,55 (1H, т, $J=8$ Гц), 7,68 (1H, д, $J=3$ Гц), 8,32 (1H, с), 8,90 (1H, ш с).

Приклад 187



Одержання 2-(2-[4-((3-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етокси)етанолу

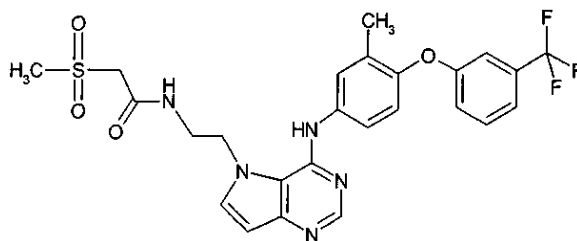
Вказану в заголовку сполуку (98 мг) одержували як безбарвні кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 183 використовуючи 2-[2-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоат (150 мг), 3-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]анілін (174 мг) і 1-метил-2-піролідон (0,863 мл).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,13 (3H, с), 3,51 (4H, м), 3,84 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 4,63 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 4,74 (1H, т, $J=4,5$ Гц), 6,49 (1H, д, $J=3$ Гц), 7,04 (1H, д, $J=9$ Гц), 7,16 (2H, м), 7,41 (1H, д, $J=8$ Гц), 7,5-7,7 (4H, м), 8,29 (1H, с), 8,83 (1H, ш с).

Приклад 188

91508

272



Одержання 2-(метилсульфоніл)-N-{2-[4-((3-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}ацетаміду

(i) Одержання трет-бутил {2-[4-((3-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}карбамату

Суміш трет-бутил [2-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил]карбамату (297 мг), 3-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]аніліну (401 мг) і ізопропіловому спирті (2,97 мл) перемішували при 80°C протягом 16 г. Реакційну суміш розводили етилацетатом (80 мл), і промивали водним гідрокарбонатом натрію (30 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і упарювали при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат=90/10→0/100) одержуючи вказану в заголовку сполуку (528 мг) як білий порошок.

^1H -ЯМР (CDCl $_3$) δ 1,47 (9H, с), 2,21 (3H, с), 3,50 (2H, м), 4,46 (2H, м), 5,11 (1H, м), 6,58 (1H, д, $J=3$ Гц), 6,97 (1H, д, $J=9$ Гц), 7,0-7,2 (3H, м), 7,27 (1H, м), 7,39 (1H, т, $J=8$ Гц), 7,69 (2H, м), 8,45 (1H, ш с), 8,50 (1H, с).

(ii) Одержання 5-(2-аміноетил)-N-{3-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

трет-Бутил {2-[4-((3-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}карбамат (494 мг) розчиняли в дихлорметані (6,4 мл), додавали трифтороцтову кислоту (4,8 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, залишок розводили етилацетатом (50 мл) і промивали водним гідрокарбонатом натрію (30 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (442 мг) як порошок.

^1H -ЯМР (CDCl $_3$) δ 2,20 (3H, с), 3,30 (2H, т, $J=5$ Гц), 4,46 (2H, т, $J=5$ Гц), 6,61 (1H, д, $J=3$ Гц), 6,95 (1H, д, $J=9$ Гц), 7,0-7,5 (6H, м), 7,51 (1H, д, $J=3$ Гц), 8,50 (1H, с).

(iii) Одержання 2-(метилсульфоніл)-N-{2-[4-((3-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}ацетаміду

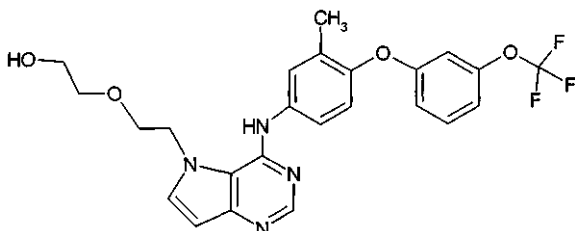
Вказану в заголовку сполуку (89 мг) одержували як безбарвний кристалічний порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 155 (iv) використовуючи 5-(2-аміноетил)-N-{3-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-амін (196 мг), 2-

(метилсульфоніл)оцтову кислоту (64 мг), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (133 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (94

мг), триетиламін (0,319 мл) і N,N-диметилформамід (5,0 мл).

^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 2,14 (3H, с), 3,09 (3H, с), 3,45 (2H, м), 4,05 (2H, с), 4,56 (2H, т, $J=7$ Гц), 6,47 (1H, д, $J=3$ Гц), 7,04 (1H, д, $J=9$ Гц), 7,17 (2H, м), 7,47 (1H, м), 7,59 (4H, м), 8,29 (1H, с), 8,55 (1H, ш с), 8,67 (1H, т, $J=5,5$ Гц).

Приклад 189

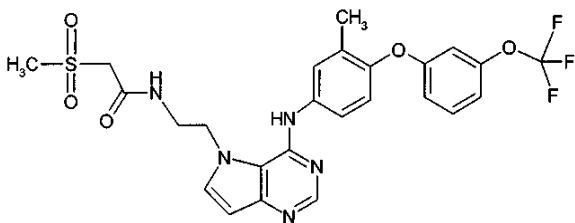


Одержання 2-(2-((3-метил-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етокси)етанолу

Вказану в заголовку сполуку (128 мг) одержували як безбарвні кристали за реакцією подібного описаній в Прикладі 183 використовуючи 2-[2-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоат (150 мг), 3-метил-4-[3-(трифторметокси)фенокси]анілін (184 мг) і 1-метил-2-піролідон (0,863 мл).

^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 2,12 (3H, с), 3,51 (4H, м), 3,84 (2H, т, $J=5$ Гц), 4,63 (2H, т, $J=5$ Гц), 4,73 (1H, т, $J=5$ Гц), 6,49 (1H, д, $J=3$ Гц), 6,87 (2H, м), 7,04 (2H, м), 7,47 (1H, т, $J=8$ Гц), 7,59 (2H, м), 7,66 (1H, д, $J=3$ Гц), 8,29 (1H, с), 8,82 (1H, ш с).

Приклад 190



Одержання 2-(метилсульфоніл)-N-(2-[4-((3-метил-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил)ацетаміду

(i) Одержання трет-бутил 2-[4-((3-метил-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил)карбамату

трет-Бутил 2-[4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил)карбамат (297 мг) і 3-метил-4-[3-(трифторметокси)фенокси]анілін (425 мг) розчиняли в ізопропіловому спирті (2,97 мл), і суміш перемішували при 80°C протягом 16 г. Після охолодження до кімнатної температури, суміш розводили етилацетатом (60 мл) і промивали водним гідрокарбонатом натрію (30 мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=80:20→0:100) одержуючи вказану в заголовку сполуку (563 мг) як білий порошок.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,47 (9H, с), 2,20 (3H, с), 3,49 (2H, м), 4,46 (2H, м), 5,08 (1H, м), 6,59 (1H, д, $J=3$ Гц), 6,78 (1H, м), 6,86 (2H, м), 6,97 (1H, м), 7,16 (1H, д, $J=3$ Гц), 7,27 (2H, м), 7,69 (2H, м), 8,43 (1H, ш с), 8,50 (1H, с).

(ii) Одержання 5-(2-аміноетил)-N-(3-метил-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

трет-Бутил 2-[4-((3-метил-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил)карбамат (523 мг) розчиняли в дихлорметані (6,4 мл), додавали трифтороцтову кислоту (4,8 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, залишок розводили етилацетатом (50 мл) і промивали водним гідрокарбонатом натрію (40 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (420 мг) як білий порошок.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 2,20 (3H, с), 3,30 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 4,46 (2H, т, $J=4,5$ Гц), 6,62 (1H, д, $J=3$ Гц), 6,85 (3H, м), 6,96 (1H, д, $J=9$ Гц), 7,19 (1H, д, $J=3$ Гц), 7,27 (1H, м), 7,44 (1H, дд, $J=2$ Гц, 9 Гц), 7,50 (1H, д, $J=3$ Гц), 8,50 (1H, с).

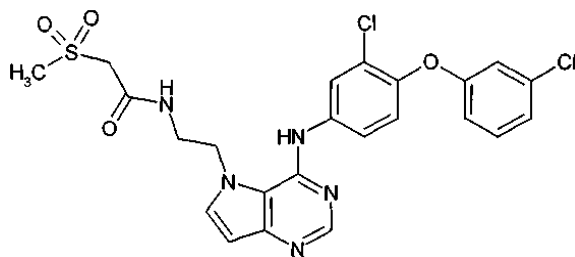
(iii) Одержання 2-(метилсульфоніл)-N-(2-[4-((3-метил-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил)ацетаміду

Розчин 5-(2-аміноетил)-N-(3-метил-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну (174 мг), 2-(метилсульфоніл)оцтової кислоти (54 мг), гідрохлориду 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (112 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (79 мг) і триетиламіну (0,273 мл) в N,N-диметилформаміді (7,69 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Реакційну суміш розводили етилацетатом (80 мл) і промивали водою (60 мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (елюент, етилацетат:метанол=100:0→92:8), і кристалізували з діізопропілового етеру одержуючи вказану в заголовку сполуку (92 мг) як безбарвні кристали.

^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ 2,14 (3H, с), 3,10 (3H, с), 3,46 (2H, к, $J=6$ Гц), 4,06 (2H, с), 4,56 (2H, т, $J=6$ Гц), 6,48 (1H, д, $J=3$ Гц), 6,89 (2H, м), 7,06 (2H, м), 7,48 (1H, т, $J=8$ Гц), 7,59 (3H, м), 8,30 (1H, с), 8,55 (1H, ш с), 8,67 (1H, т, $J=6$ Гц).

Температура плавлення: 106-108°C

Приклад 191



Одержання N-[2-(4-((3-хлор-4-(3-хлорфенокси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил]-2-(метилсульфоніл)ацетаміду

(i) Одержання трет-бутил 2-(4-((3-хлор-4-(3-хлорфенокси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етилкарбамату

Суміш трет-бутил 2-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етилкарбамату (1,19 г), 3-хлор-4-(3-хлорфенокси)аніліну (1,22 г) і ізопропіловому спирті (12,0 мл) перемішували при 80°C протягом 15 г. При охолодженні льодом, додавали водний гідрокарбонат натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник концентрували при пониженому тиску, і залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюент:гексан/етилацетат=50/50→100/0), і промивали діізопропіловий етер-гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,69 г) як кристали.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,50 (9H, с), 3,4-3,6 (2H, м), 4,4-4,6 (2H, м), 5,0-5,1 (1H, м), 6,61 (1H, д, J=2,6 Гц), 6,85-7,05 (2H, м), 7,07 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,18 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,2-7,3 (1H, м), 7,85-7,95 (1H, м), 8,0-8,05 (1H, м), 8,52 (1H, с), 8,62 (1H, ш с).

(ii) Одержання 5-(2-аміноетил)-N-[3-хлор-4-(3-хлорфенокси)феніл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду

До розчину трет-бутил 2-(4-((3-хлор-4-(3-хлорфенокси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етилкарбамату (1,69 г) в тетрагідрофурані (32 мл) додавали 2N хлорводневу кислоту (16 мл). Реакційну суміш перемішували при 65°C протягом 18 г і концентрували. Додавали етанол і суміш знову концентрували. До залишку додавали етилацетат і діізопропіловий етер і осад збирали фільтруванням і промивали діізопропіловим етером одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,50 г) як кристали.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆+CDCl₃) δ: 3,3-3,6 (4H, м), 5,0-5,15 (2H, м), 6,71 (1H, д, J=3,2 Гц), 6,9-7,0 (2H, м), 7,1-7,2 (1H, м), 7,22 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,3-7,45 (1H, м), 7,6-7,7 (1H, м), 7,87 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,05 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,2-8,4 (2H, м), 8,71 (1H, с).

(iii) Одержання N-[2-(4-((3-хлор-4-(3-хлорфенокси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил]-2-(метилсульфоніл)ацетаміду

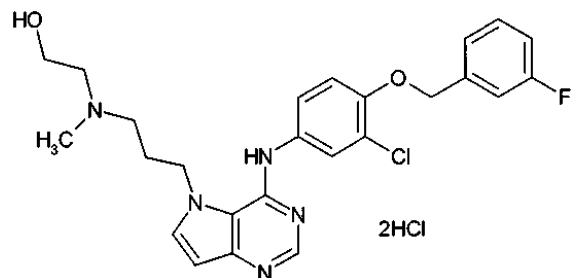
До розчину 5-(2-аміноетил)-N-[3-хлор-4-(3-хлорфенокси)феніл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (200 мг), 2-(метилсульфоніл)оцтової кислоти (113 мг) і 1-гідроксibenзотриазолу (122 мг) в N,N-диметилформаміді (5,0 мл) додавали розчин триетиламіну (419 мг) в N,N-диметилформаміді (1,25 мл) і гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіміду (173 мг) при охолодженні льодом. Після перемішування реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 16 г, додавали воду при охолодженні льодом і суміш двічі екстрагували етилацетатом. Органічні шари збирали, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент:етилацетат/метанол=100/0→80/20), і перекристалізували етанол-етилацетат-

діізопропіловий етер одержуючи вказану в заголовку сполуку (151 мг) як кристали.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,13 (3H, с), 3,6-3,8 (2H, м), 3,99 (2H, с), 4,4-4,6 (2H, м), 6,62 (1H, д, J=3,4 Гц), 6,85-6,95 (2H, м), 7,0-7,1 (2H, м), 7,2-7,3 (2H, м), 7,7-7,8 (1H, м), 7,95-8,0 (1H, м), 8,19 (1H, с), 8,52 (1H, с).

Температура плавлення: 206-207°C

Приклад 192



Одержання

2-[[3-[4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]пропіл](метил)аміно]етанолу дигідрохлориду

(i) Одержання 4-хлор-5-(3-хлорпропіл)-5H-піроло[3,2-d]піримідину

До розчину 4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідину (1,54 г) в N,N-диметилформаміді (20 мл) додавали карбонат цезію (4,89 г) при охолодженні льодом і суміш перемішували при охолодженні льодом 20 хв. Додавали 1-бром-3-хлорпропан (1,89 г) і суміш перемішували при охолодженні льодом 1 г і при кімнатній температурі протягом 32 г. Реакційну суміш виливали у воду (40 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (60 мл×2). Органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=80:20→50:50) одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,87 г).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,35 (2H, м), 3,49 (2H, т, J=6,0 Гц), 4,69 (2H, т, J=6,6 Гц), 6,73 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,56 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,70 (1H, с).

(ii) Одержання

N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}-5-(3-хлорпропіл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

Суміш 4-хлор-5-(3-хлорпропіл)-5H-піроло[3,2-d]піримідину (839 мг), 3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]аніліну (1,10 г) і ізопропілового спирту (5 мл) перемішували при 80°C протягом 1,5 г. Суміш концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали насичений водний гідрокарбонат натрію (30 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (30 мл×3). Органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=90:10→20:80) одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,19 г).

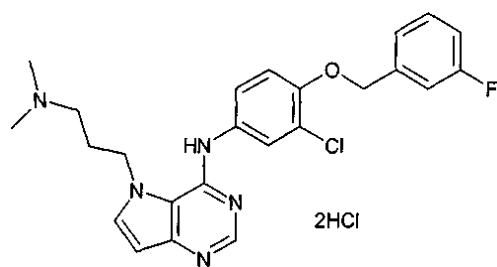
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,36 (2H, м), 3,56 (2H, т, J=5,7 Гц), 4,47 (2H, т, J=6,9 Гц), 5,14 (2H, с), 6,60 (1H, д, J=3,3 Гц), 6,73 (1H, ш с), 6,94 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,02 (1H, м), 7,19-7,40 (5H, м), 7,65 (1H, д, J=3,3 Гц), 8,49 (1H, с).

(iii) Одержання 2-[[3-[4-((3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]пропіл](метил)аміно]етанолу дигідрохлориду

Суміш N-{3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл}-5-(3-хлорпропіл)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну (634 мг), 2-метиламіноетанолу (534 мг) і N,N-диметилформаміду (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 64 г. Після концентрування при пониженому тиску, до залишку додавали насичений водний гідрокарбонат натрію (10 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (55 мл×2). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=80:20→0:100). Додавали до одержаної аморфної твердої речовини розчин 4N хлорид водню-етилацетат (10 мл) і, після концентрування при пониженому тиску, залишок перекристалізували етанол-етилацетат одержуючи вказану в заголовку сполуку (523 мг).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 2,16-2,32 (2H, м), 2,74 (3H, с), 2,94-3,40 (4H, м), 3,62-3,80 (2H, м), 4,74-4,84 (2H, м), 5,31 (2H, с), 6,69 (1H, м), 7,20 (1H, м), 7,29-7,36 (5H, м), 7,43-7,50 (2H, м), 7,71 (1H, м), 8,03 (1H, ш с), 8,64 (1H, с), 9,84 (1H, ш с), 10,12 (1H, ш с).

Приклад 193



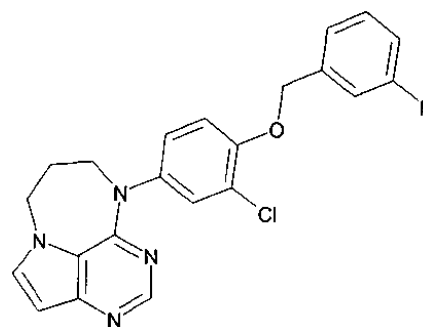
Одержання N-{3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл}-5-(3-диметиламіно)пропіл]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну дигідрохлориду

N-{3-Хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл}-5-(3-хлорпропіл)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-амін (560 мг) розчиняли в 2,0 М диметиламінотетрагідрофурановому розчині (5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 26 г. Додавали ще 2,0 М диметиламінотетрагідрофурановий розчин (5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г. Додавали ще 2,0 М диметиламінотетрагідрофурановий розчин (10 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 г. Після концентрування реакційної суміші при пониженому тиску, до залишку додавали насичений водний гідрокарбонат натрію (20 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (35 мл×2). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=90:10→20:80), і до одержаної аморфної твердої речовини дода-

вали розчин 4N хлорид водню-етилацетат (10 мл). Після концентрування при пониженому тиску, залишок перекристалізували етанол-етилацетат одержуючи вказану в заголовку сполуку (428 мг).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 2,18-2,26 (2H, м), 2,70 (6H, с), 2,94-3,04 (2H, м), 4,77-4,84 (2H, м), 5,30 (2H, с), 6,67 (1H, м), 7,19 (1H, м), 7,28-7,34 (4H, м), 7,43-7,51 (2H, м), 7,71 (1H, м), 8,04 (1H, м), 8,63 (1H, с), 9,87 (1H, ш с), 10,74 (1H, ш с).

Приклад 194

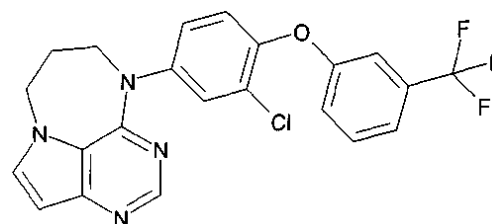


Одержання 6-{3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл}-6,7,8,9-тетрагідро-3,5,6,9а-тетраазабензо[сd]азулену

Суміш N-{3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)феніл}-5-(3-хлорпропіл)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну (839 мг), 3-хлор-4-((3-фторбензил)окси)аніліну (1,10 г) і 1-метил-2-піролідону (5 мл) перемішували при 140°C протягом 1 г. Реакційну суміш виливали у воду (10 мл) і доводили рН до 8 насиченим водним гідрокарбонатом натрію. Суміш екстрагували етилацетатом (40 мл×3), органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=60:40→50:50) і потім піддавали колонковій хроматографії на основному силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=80:20→0:100). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали хлороформ-діізопропіловий етер і тверду речовину збирали фільтруванням і сушили. Перекристалізування з етилацетату давало вказану в заголовку сполуку (74,5 мг).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 2,31 (2H, м), 3,88 (2H, м), 4,31 (2H, м), 5,27 (2H, с), 6,47 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,14-7,36 (5H, м), 7,42 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,47 (1H, м), 7,65 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,02 (1H, с).

Приклад 195



Одержання 6-{3-хлор-4-((3-(трифторметил)фенокси)феніл)-6,7,8,9-тетрагідро-3,5,6,9а-тетраазабензо[сd]азулену

(i) Одержання 5-(3-хлорпропіл)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну

Суміш 4-хлор-5-(3-хлорпропіл)-5H-піроло[3,2-d]піримідину (789 мг), 3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]аніліну (1,09 г) і ізопропілового спирту (5 мл) перемішували при 80°C протягом 4,5 г. Суміш концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали насичений водний гідрокарбонат натрію (30 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (40 мл×3). Органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=90:10→20:80) одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,46 г).

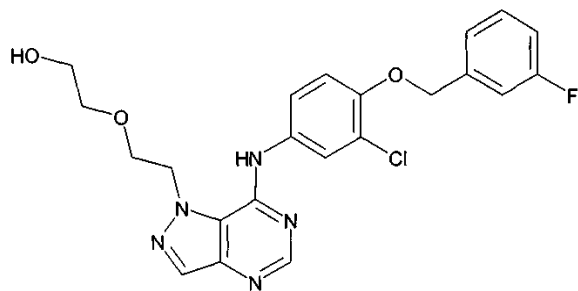
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,39 (2H, м), 3,60 (2H, т, J=5,6 Гц), 4,53 (2H, т, J=6,9 Гц), 6,62 (1H, д, J=3,3 Гц), 6,96 (1H, ш с), 7,07 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,08-7,49 (6H, м), 7,87 (1H, м), 8,55 (1H, с).

(ii) Одержання 6-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-6,7,8,9-тетрагідро-3,5,6,9a-тетраазабензо[сd]азулену

Суміш 5-(3-хлорпропіл)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну (470 мг), карбонату калію (270 мг) і етиленгліколю (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18,5 г і при 60°C протягом 4 г. Реакційну суміш виливали у водний гідрокарбонат натрію (20 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (50 мл×2). Органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=90:10→0:100), і одержану тверду речовину перекристалізували етанол-вода одержуючи вказану в заголовку сполуку (116 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 2,45 (2H, м), 3,99 (2H, т, J=4,8 Гц), 4,34 (2H, т, J=5,4 Гц), 6,65 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,06 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,16-7,22 (2H, м), 7,28 (1H, м), 7,33 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,37 (1H, м), 7,42 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,46 (1H, м), 8,36 (1H, с).

Приклад 196



Одержання 2-{2-[7-({3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}аміно)-1H-піразоло[4,3-d]піримідин-1-іл]етокси}етанолу

(i) Одержання 2-{2-[7-(метилтіо)-1H-піразоло[4,3-d]піримідин-1-іл]етокси}етилбензоату

Суміш 7-(метилтіо)-1H-піразоло[4,3-d]піримідину (747 мг), 2-{2-[(метилсульфоніл)окси]етокси}етилбензоату (1,43 г), карбонату калію (931 мг) і N,N-

диметилформаміду (12 мл) перемішували при 60°C протягом 4 г. Реакційну суміш виливали у воду (30 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (50 мл×2). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=80:20→20:80), і ще очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=90:10→40:60) одержуючи вказану в заголовку сполуку (533 мг).

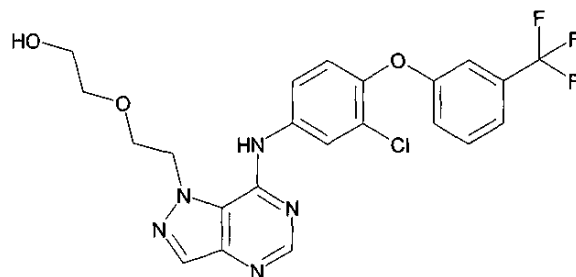
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,67 (3H, с), 3,75 (2H, м), 4,01 (2H, м), 4,38 (2H, м), 4,87 (2H, т, J=5,8 Гц), 7,38-7,48 (3H, м), 7,91-7,95 (2H, м), 8,11 (1H, с), 8,71 (1H, с).

(ii) Одержання 2-{2-[7-({3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}аміно)-1H-піразоло[4,3-d]піримідин-1-іл]етокси}етанолу

Суміш 2-{2-[7-(метилтіо)-1H-піразоло[4,3-d]піримідин-1-іл]етокси}етилбензоату (200 мг), 3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]аніліну (140 мг), гідрохлориду піридину (96 мг) і 1-метил-2-піролідону (5 мл) перемішували при 140°C протягом 16,5 г. Реакційну суміш виливали у насичений водний гідрокарбонат натрію (30 мл) і екстрагували етилацетатом (30 мл×3). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=90:10→20:80). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і залишок розчиняли в метанолі (5 мл). Додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 11,5 г. Після концентрування реакційної суміші при пониженому тиску, додавали воду (30 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (45 мл×2). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=80:20→0:100) і перекристалізували етанол-етилацетат одержуючи вказану в заголовку сполуку (78 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 3,30-3,55 (4H, м), 3,87 (2H, м), 4,67 (1H, м), 4,86 (2H, м), 5,26 (2H, с), 7,14-7,35 (4H, м), 7,46 (1H, м), 7,60 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,92 (1H, м), 8,18 (1H, с), 8,35 (1H, с), 8,99 (1H, ш с).

Приклад 197

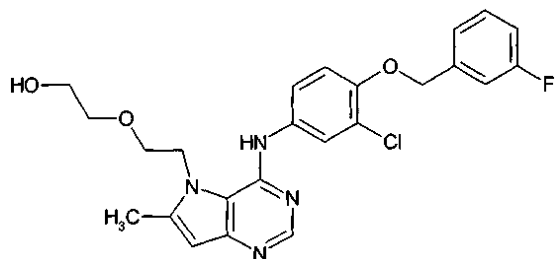


Одержання 2-{2-[7-((3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно)-1Н-піразоло[4,3-д]піримідин-1-іл]етокси}етанолу

Суміш 2-{2-[7-(метилтіо)-1Н-піразоло[4,3-д]піримідин-1-іл]етокси}етилбензоату (328 мг), 3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]аніліну (264 мг), гідрохлориду піридину (159 мг) і 1-метил-2-піролідону (7,5 мл) перемішували при 140°C протягом 33,5 г. Реакційну суміш виливали у насичений водний гідрокарбонат натрію (15 мл) і екстрагували етилацетатом (35 мл×2). Органічні шари об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=80:20→0:100). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і залишок розчиняли в метанолі (5 мл). Додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Після концентрування реакційної суміші при пониженому тиску, додавали воду (30 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (40 мл×2). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=80:20→0:100) і перекристалізували етилацетат-гексан одержуючи вказану в заголовку сполуку (50 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 3,40-3,55 (4H, м), 3,88 (2H, м), 4,68 (1H, м), 4,89 (2H, м), 7,20-7,24 (2H, м), 7,33 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,47 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,62 (1H, м), 7,77 (1H, м), 8,13 (1H, с), 8,22 (1H, с), 8,44 (1H, м), 9,23 (1H, ш с).

Приклад 198



Одержання 2-{2-[4-((3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно)-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етокси}етанолу

(i) Одержання 4-фенокси-6-проп-1-ін-1-ілпіримідин-5-аміну

4-Йод-6-феноксипіримідин-5-амін (5,00 г) розчиняли в змішаному розчиннику N,N-диметилформамід (100 мл)/триетиламін (50 мл), і послідовно додавали 1-(триметилсиліл)-1-пропін (3,3 мл), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II) (557,7 мг), трифенілфосфін (421,1 мг), йодид міді (I) (303,0 мг) і фторид калію (1,29 г). Суміш перемішували при 60°C в потоці аргону 16 г. Реакційну суміш обробляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагували діетиловим етером. Органічний шар промивали насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колон-

ковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=80:20→50:50) одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,64 г) як оранжеву тверду речовину.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,19 (3H, с), 4,36 (2H, ш с), 7,07-7,22 (2H, м), 7,22-7,34 (1H, м), 7,35-7,54 (2H, м), 8,08 (1H, с).

(ii) Одержання 6-метил-4-фенокси-5Н-піроло[3,2-д]піримідину

4-Фенокси-6-проп-1-ін-1-ілпіримідин-5-амін (776,0 мг) розчиняли в тетрагідрофурани (30 мл) і охолоджували до 0°C. До цього розчину по краплям додавали 1,0 M розчин (4 мл) трет-бutoксиду калію в тетрагідрофурани, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=67:33→20:80) одержуючи вказану в заголовку сполуку (578,6 мг) як білу тверду речовину.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,54 (3H, с), 6,44 (1H, к, J=1,0 Гц), 7,21-7,30 (3H, м), 7,41-7,48 (2H, м), 8,47 (1H, с), 8,55 (1H, ш с).

(iii) Одержання 2-[2-(6-метил-4-фенокси-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етокси}етилбензоату

6-Метил-4-фенокси-5Н-піроло[3,2-д]піримідин (299,9 мг) і 2-{2-[(метилсульфоніл)окси]етокси}етилбензоат (464,1 мг) розчиняли в N,N-диметилформаміді (7 мл), додавали карбонат калію (431 мг) і суміш перемішували при 60°C протягом 21 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=80:20→20:80) одержуючи вказану в заголовку сполуку (517,8 мг) як жовте масло.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,50 (3H, с), 3,62-3,74 (2H, м), 3,92 (2H, т, J=5 Гц), 4,33-4,44 (2H, м), 4,57 (2H, т, J=5 Гц), 6,36 (1H, с), 7,15-7,34 (3H, м), 7,34-7,51 (4H, м), 7,51-7,65 (1H, м), 7,87-8,00 (2H, м), 8,40 (1H, с).

(iv) Одержання 2-{2-[4-((3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл)аміно)-6-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етокси}етилбензоату

Суміш 2-[2-(6-метил-4-фенокси-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етокси}етилбензоату (92,3 мг), 3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]аніліну (86,3 мг), гідрохлориду піридину (81,6 мг) і фенолу (156,1 мг) перемішували при 120°C протягом 3 г, і при 140°C протягом 5,5 г. Додавали ще гідрохлорид піридину (77,6 мг) і фенол (188,7 мг) і суміш перемішували при 140°C протягом 22,5 г. Реакційну суміш розводили дихлорметаном, промивали насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=50:50→0:100) одержуючи вказану

в заголовку сполуку (33,3 мг) як масло пурпурового кольору.

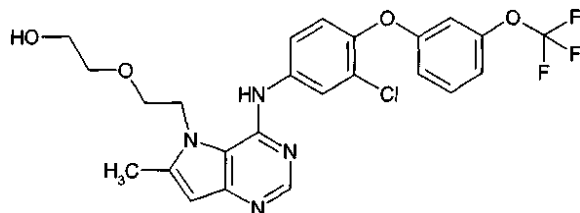
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,43 (3H, c), 3,88-3,97 (2H, м), 4,00 (2H, т, J=4,4 Гц), 4,42-4,55 (4H, м), 5,04 (2H, c), 6,38 (1H, c), 6,71 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,93-7,09 (1H, м), 7,13-7,42 (6H, м), 7,46-7,58 (1H, м), 7,65 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,74-7,85 (2H, м), 8,40 (1H, c), 8,48 (1H, c).

(v) Одержання 2-{2-[4-({3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}аміно)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етокси}етанолу

2-{2-[4-({3-Хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}аміно)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етокси}етилбензоат (90,0 мг) розчиняли в метанолі (1 мл), додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (0,3 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г. Реакційну суміш нейтралізували 1N хлорводневою кислотою і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=33:67→0:100) одержуючи вказану в заголовку сполуку (43,9 мг) як біло-жовтий порошок.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,45 (3H, c), 3,46-3,52 (4H, м), 3,82 (2H, т, J=4,7 Гц), 4,52 (2H, т, J=4,3 Гц), 4,64-4,80 (1H, м), 5,23 (2H, c), 6,30 (1H, c), 7,10-7,24 (2H, м), 7,26-7,38 (2H, м), 7,41-7,55 (2H, м), 7,82 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,21 (1H, c), 8,68 (1H, c).

Приклад 199



Одержання 2-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл}аміно)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етокси}етанолу

(i) Одержання 2-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етокси}етилбензоату

Вказану в заголовку сполуку (288,2 мг) одержували як біло-рожеве масло за реакцією подібною описаній в Прикладі 198 (iv) використовуючи 2-[2-(6-метил-4-фенокси-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етоксиетилбензоат (271,0 мг), 3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]анілін (297,3 мг), гідрохлорид піридину (235,0 мг) і фенол (497,9 мг).

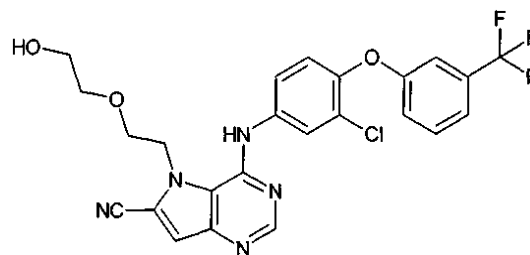
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,45 (3H, c), 3,92-4,00 (2H, м), 4,04 (2H, т, J=4,4 Гц), 4,45-4,55 (4H, м), 6,42 (1H, c), 6,75-6,85 (3H, м), 6,85-6,96 (2H, м), 7,19-7,37 (3H, м), 7,45-7,53 (1H, м), 7,75-7,82 (2H, м), 7,85 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,46 (1H, c), 8,73 (1H, ш c).

(ii) Одержання 2-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл}аміно)-6-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етокси}етанолу

Вказану в заголовку сполуку (119,1 мг) одержували як білий порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 198 (v) використовуючи 2-[2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етокси}етилбензоат (281,5 мг), 1N водний розчин гідроксиду натрію (0,6 мл) і метанол (2 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,47 (3H, c), 3,44-3,56 (4H, м), 3,81-3,89 (2H, м), 4,56 (2H, т, J=4,5 Гц), 4,71-4,79 (1H, м), 6,35 (1H, c), 6,88-6,95 (2H, м), 7,06-7,14 (1H, м), 7,26 (1H, д, J=9 Гц), 7,50 (1H, т, J=9 Гц), 7,66 (1H, дд, J=9 Гц, 2,5 Гц), 8,01 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,30 (1H, c), 8,99 (1H, ш c).

Приклад 200



Одержання 4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5-[2-(2-гідроксиетокси)етил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-карбонітрилу

(i) Одержання 4-(3,3-діетоксипроп-1-ін-1-іл)-6-феноксипіримідин-5-аміну

Вказану в заголовку сполуку (6,20 г) одержували як коричневе масло за реакцією подібною описаній в Прикладі 9 (iv) використовуючи 4-йод-6-феноксипіримідин-5-амін (7,0 г), 3,3-діетоксипроп-1-ін (3,8 мл), транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II) (783,3 мг), йодид міді (I) (255,2 мг) і ацетонітрил (160 мл)/триетиламін (120 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,29 (6H, т, J=7,2 Гц), 3,62-3,77 (2H, м), 3,77-3,91 (2H, м), 4,48 (2H, ш c), 5,56 (1H, c), 7,14-7,21 (2H, м), 7,27-7,33 (1H, м), 7,39-7,50 (2H, м), 8,11 (1H, c),

(ii) Одержання 6-(діетоксиметил)-4-фенокси-5H-піроло[3,2-d]піримідин

4-(3,3-Діетоксипроп-1-ін-1-іл)-6-феноксипіримідин-5-амін (2,30 г) розчиняли в 1-метил-2-піролідоні (7,5 мл), і суміш охолоджували до 0°C. До цього розчину по краплям додавали розчин (7,6 мл) трет-бутоксиду калію в 1,0 М тетрагідрофурані і суміш перемішували при 0°C протягом 30 хв. і при кімнатній температурі протягом 1,5 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=90:10→50:50) одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,34 г) як біло-оранжеву тверду речовину.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,29 (6H, т, J=7,1 Гц), 3,52-3,75 (4H, м), 5,78 (1H, c), 6,66 (1H, ш д, J=2,2 Гц), 7,26-7,34 (3H, м), 7,42-7,52 (2H, м), 8,52 (1H, c), 8,95 (1H, ш c).

(iii) Одержання 4-фенокси-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-6-карбальдегіду

6-(Діетоксиметил)-4-фенокси-5Н-піроло[3,2-d]піримідин (3,15 г) розчиняли в тетрагідрофурані (40 мл), додавали 1N хлорводневу кислоту (40 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Реакційну суміш нейтралізували 1N водним розчином гідроксиду натрію і екстрагували змішаним розчинником етилацетат/тетрагідрофуран=1/1. Органічний шар промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Осад збирали фільтруванням і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,17 г) як жовтий порошок.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 7,25-7,40 (3H, м), 7,43-7,58 (3H, м), 8,44 (1H, с), 10,06 (1H, с), 13,26 (1H, с).

(iv) Одержання 4-фенокси-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-6-карбонової кислоти

4-Фенокси-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-6-карбальдегід (2,17 г) розчиняли в диметилсульфоксиді (21 мл) і додавали розчин дигідрофосфату натрію (5,45 г) у воді (14 мл). До цього розчину по краплям додавали розчин хлориту натрію (2,06 г) у воді (14 мл) і суміш перемішували протягом 2 г. До реакційної суміші поступово додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і рН розчину доводили до 2-3 1N хлорводневою кислотою. Одержаний осад збирали фільтруванням, промивали водою і дізопропіловим етером і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,40 г) як білий порошок.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 7,09 (1H, с), 7,23-7,36 (3H, м), 7,41-7,54 (2H, м), 8,36 (1H, с), 12,82 (1H, с).

(v) Одержання 4-фенокси-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-6-карбоксаміду

Тіонілхлорид (7 мл) додавали до 4-фенокси-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-6-карбонової кислоти (465,0 мг) і суміш перемішували при 75°C протягом 2 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і суспендували в тетрагідрофурані (10 мл). Згадану вище суспензію поступово додавали до водного аміаку (20 мл) і осад збирали фільтруванням. Фільтрат екстрагували змішаним розчинником етилацетат/тетрагідрофуран=1/1, промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Осад збирали фільтруванням, об'єднували з осадом зібраним раніше фільтруванням і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (427,4 мг) як блідо-жовтий порошок.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 7,25 (1H, с), 7,27-7,35 (3H, м), 7,39-7,57 (2H, м), 7,75 (1H, с), 8,17 (1H, с), 8,36 (1H, с), 12,58 (1H, с).

(vi) Одержання 4-фенокси-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-6-карбонітрилу

4-Фенокси-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-6-карбоксамід (1,67 г) суспендували в оксихлориді фосфору (20 мл), і суспензію перемішували при 70°C протягом 3 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і залишок розчиняли в тетрагідрофурані (25 мл). Воду і водний аміак додавали до розчину і суміш екстрагували змішаним розчинником етилацетат/тетрагідрофуран=1/1. Органічний шар промивали насиченим розсолон,

сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=90:10→67:33) одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,07 г) як блідо-жовтий порошок.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,29-7,39 (3H, м), 7,46-7,55 (2H, м), 7,59 (1H, с), 8,47 (1H, с), 13,76 (1H, с).

(vii) Одержання 2-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно]-6-ціано-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етокси}етилбензоату

4-Фенокси-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-6-карбонітрил (240,4 мг) розчиняли в N,N-диметилформаміді (5 мл), і додавали 2-{2-[(метилсульфоніл)окси]етокси}етилбензоат (354,1 мг) і карбонат калію (354,8 мг). Вказану в заголовку сполуку (266,5 мг) одержували як безбарвне масло за реакцією подібною описаній в Прикладі 198 (iii) використовуючи суміш одержану вище.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,73-3,79 (2H, м), 3,96 (2H, т, J=4,9 Гц), 4,37-4,43 (2H, м), 4,83 (2H, т, J=4,9 Гц), 7,17 (1H, с), 7,18-7,23 (2H, м), 7,27-7,35 (1H, м), 7,36-7,49 (4H, м), 7,51-7,58 (1H, м), 7,85-7,92 (2H, м), 8,49 (1H, с).

(viii) Одержання 2-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно]-6-ціано-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етокси}етилбензоату

Вказану в заголовку сполуку (282,6 мг) одержували як жовте масло за реакцією подібною описаній в Прикладі 198 (iv) використовуючи 2-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно]-6-ціано-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етокси}етилбензоат (261,5 мг), 3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]анілін (264,4 мг), гідрохлориду піридину (221,6 мг) і фенол (461,6 мг).

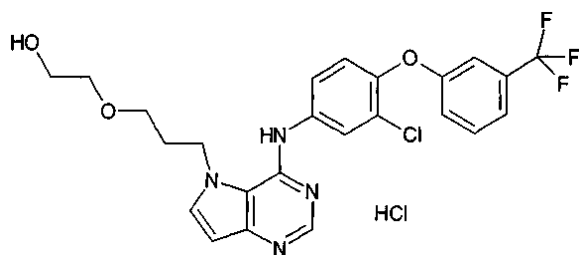
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,96-4,06 (2H, м), 4,16-4,22 (2H, м), 4,45-4,54 (2H, м), 4,68-4,79 (2H, м), 6,80 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,01-7,09 (1H, м), 7,14-7,20 (1H, м), 7,24 (1H, с), 7,27-7,53 (6H, м), 7,68-7,76 (2H, м), 7,92 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,53 (1H, с), 8,95 (1H, с).

(ix) Одержання 4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5-[2-(2-гідроксиетокси)етил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-6-карбонітрилу

Вказану в заголовку сполуку (143,2 мг) одержували як білий порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 198 (v) використовуючи 2-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно]-6-ціано-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етокси}етилбензоат (282,6 мг), 1N водний розчин гідроксиду натрію (0,6 мл) і метанол (3 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,77 (1H, т, J=4,4 Гц), 3,74-3,88 (4H, м), 4,08-4,16 (2H, м), 4,70-4,80 (2H, м), 7,05-7,15 (2H, м), 7,16-7,21 (1H, м), 7,25 (1H, с), 7,30-7,36 (1H, м), 7,43 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,67 (1H, дд, J=8,8 Гц, 2,8 Гц), 7,96 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,58 (1H, с), 9,03 (1H, с).

Приклад 201



Одержання 2-{3-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]пропокси}етанолу гідрохлориду

(i) Одержання 3-[2-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)етокси]пропілметансульфонату

60% Гідрид натрію (8,05 г) суспендували в N,N-диметилформаміді (80 мл), і суспензію охолоджували до 0°C. По краплям додавали розчин пропан-1,3-діолу (7,2 мл) в N,N-диметилформаміді (10 мл) і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. До реакційного розчину по краплям додавали розчин 2-(2-брометокси)тетрагідро-2Н-пірану (4,0 мл) в N,N-диметилформаміді (10 мл), і суміш перемішували при 0°C протягом 2 г. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували діетиловим етером і етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл), і додавали триетиламін (9 мл) і метансульфонілхлорид (2,3 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=80:20→20:80) одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,78 г) як безбарвне масло.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,45-1,66 (4Н, м), 1,66-1,92 (2Н, м), 1,96-2,09 (2Н, м), 3,02 (3Н, с), 3,45-3,68 (6Н, м), 3,81-3,94 (2Н, м), 4,36 (2Н, т, J=6,2 Гц), 4,62 (1Н, дд, J=4,4 Гц, 2,7 Гц).

(ii) Одержання 4-хлор-5-{3-[2-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)етокси]пропіл]-5Н-піроло[3,2-д]піримідину

4-Хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин (203,6 мг), 3-[2-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)етокси]пропілметансульфонат (559,3 мг) розчиняли в N,N-диметилформаміді (4 мл), додавали карбонат цезію (1,30 г) і суміш перемішували при 40°C протягом 4,5 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=67:33→20:80) одержуючи вказану в заголовку сполуку (380,2 мг) як безбарвне масло.

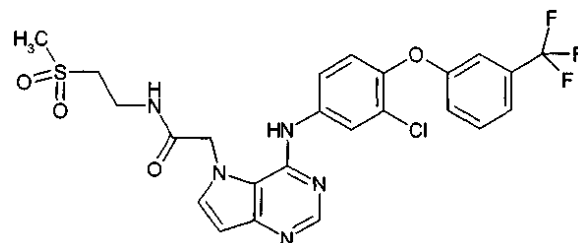
¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,44-1,70 (4Н, м), 1,70-1,95 (2Н, м), 1,95-2,24 (2Н, м), 3,23-3,43 (2Н, м), 3,45-3,69 (2Н, м), 3,78-4,02 (2Н, м), 4,53-4,75 (3Н, м), 6,69 (1Н, д, J=3,3 Гц), 7,66 (1Н, д, J=3,3 Гц), 8,69 (1Н, с).

(iii) Одержання 2-{3-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]пропокси}етанолу гідрохлориду

4-Хлор-5-{3-[2-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)етокси]пропіл]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин (380,2 мг) розчиняли в ізопропіловому спирті (7 мл), додавали 3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]анілін (419,2 мг) і суміш перемішували при 80°C протягом 18 г. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=50:50→0:100) і суміш розчиняли в етилацетаті (4 мл). До цього розчину додавали 4N хлорводнева кислота-етилацетат (0,3 мл) і осад збирали фільтруванням і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (398,2 мг) як білу тверду речовину.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,86-2,02 (2Н, м), 3,22 (2Н, т, J=5,8 Гц), 3,27-3,40 (2Н, м), 3,41-3,55 (2Н, м), 4,53-4,69 (2Н, м), 6,50 (1Н, д, J=3,0 Гц), 7,16-7,26 (2Н, м), 7,30 (1Н, д, J=8,9 Гц), 7,47 (1Н, д, J=7,7 Гц), 7,56-7,76 (2Н, м), 7,97 (1Н, с), 8,35 (1Н, с), 8,61 (1Н, с).

Приклад 202



Одержання 2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)-N-[2-(метилсульфоніл)етил]ацетаміду

(i) Одержання етил [4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]ацетату

Вказану в заголовку сполуку (221,2 мг) одержували як оранжеве масло за реакцією подібною описаній в Прикладі 201 (iii) використовуючи етил (4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)ацетат (119,3 мг), 3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]анілін (171,3 мг) і ізопропіловий спирт (3 мл).

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,37 (3Н, т, J=7 Гц), 4,37 (2Н, к, J=7 Гц), 4,98 (2Н, с), 6,66 (1Н, д, J=3,3 Гц), 7,09 (1Н, д, J=8,8 Гц), 7,09-7,14 (1Н, м), 7,17-7,22 (1Н, м), 7,24 (1Н, д, J=3,3 Гц), 7,32 (1Н, д, J=7,8 Гц), 7,42 (1Н, т, J=7,8 Гц), 7,53 (1Н, дд, J=8,8 Гц, 2,8 Гц), 7,83 (1Н, д, J=2,8 Гц), 8,52-8,63 (2Н, м).

(ii) Одержання 4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]оцтової кислоти

Етил 4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]ацетат (221,2 мг) розчиняли в змішаному розчиннику тетрагідрофуран (1,5 мл)/етанол (1,5 мл), додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (0,6 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. рН Реакційної суміші доводили до 2-3 1N хлорводневою кислотою і екстрагували змішаним розчинником етилацетат/тетрагідрофуран=1/1. Органічний шар промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок збирали фільтруванням і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (169,8 мг) як жовтий порошок.

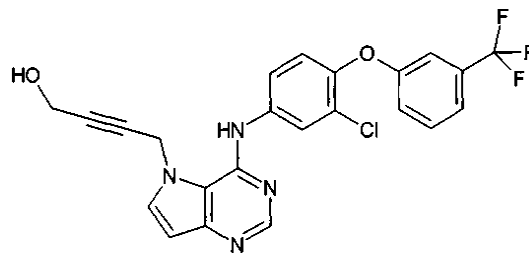
¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 5,62 (2H, c), 6,70 (1H, d, J=3,0 Гц), 7,22-7,31 (2H, м), 7,35 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,51 (1H, d, J=8 Гц), 7,59 (1H, dd, J=8,8 Гц, 2,5 Гц), 7,65 (1H, т, J=8 Гц), 7,86 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,95 (1H, d, J=3,0 Гц), 8,70 (1H, c), 9,99 (1H, c).

(iii) Одержання 2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-о]піримідин-5-іл]-N-[2-(метилсульфоніл)етил]ацетаміду

4-({3-Хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]оцтову кислоту (149,3 мг) розчиняли в N,N-диметилформаміді (1,6 мл), додавали 2-(метилсульфоніл)етанамін (60,3 мг), 1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ол (67,8 мг), триетиламін (0,15 мл) і N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид (93,0 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 г. Ще додавали 2-(метилсульфоніл)етанамін (120,6 мг), 1Н-1,2,3-бензотриазол-1-ол (134,6 мг), триетиламін (0,3 мл) і N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид (181,4 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, етилацетат:метанол=100:0→90:10), і колонковою хроматографією на основному силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=33:67→0:100→етилацетат: метанол=90:10) одержуючи вказану в заголовку сполуку (20,3 мг) як білий порошок.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 2,98 (3H, c), 3,27 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,50-3,61 (2H, м), 5,12 (2H, c), 6,54 (1H, d, J=3,0 Гц), 7,15-7,26 (2H, м), 7,33 (1H, d, J=8,8 Гц), 7,47 (1H, d, J=8,0 Гц), 7,56-7,68 (3H, м), 8,04 (1H, d, J=2,5 Гц), 8,38 (1H, c), 9,07 (1H, т, J=5,8 Гц), 9,97 (1H, c).

Приклад 203



Одержання 4-4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]бут-2-ин-1-олу

(i) Одержання 4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]бут-2-ин-1-олу

60% Гідрид натрію (1,39 г) суспендували в тетрагідрофурані (50 мл) і суспензію охолоджували до 0°C, по краплям додавали розчин бут-2-ин-1,4-діолу (3,0 г) в тетрагідрофурані (20 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. До реакційної суміші додавали трет-бутилдиметилсилілхлорид (5,26 г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували діетиловим етером. Органічний шар промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=100:0→80:20) одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,48 г) як безбарвне масло.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0,12 (6H, c), 0,91 (9H, c), 1,60-1,66 (1H, м), 4,27-4,33 (2H, м), 4,36 (2H, т, J=1,8 Гц).

(ii) Одержання 4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]бут-2-ин-1-іл метансульфонат

4-[[Трет-бутил(диметил)силіл]окси]бут-2-ин-1-ол (701,4 мг) розчиняли в етилацетаті (15 мл) і розчин охолоджували до 0°C. Додавали триетиламін (1,1 мл) і метансульфонілхлорид (0,3 мл) і суміш перемішували при 0°C протягом 3 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували діетиловим етером. Органічний шар промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=90:10→50:50) одержуючи вказану в заголовку сполуку (469,7 мг) як безбарвне масло.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0,12 (6H, c), 0,91 (9H, c), 3,12 (3H, c), 4,37 (2H, т, J=1,9 Гц), 4,89 (2H, т, J=1,9 Гц).

(iii) Одержання 5-(4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]бут-2-ин-1-іл)-4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідину

Вказану в заголовку сполуку (431,1 мг) одержували як жовте масло за реакцією подібною описаній в Прикладі 201 (ii) використовуючи 4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин (211,9 мг), 4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]бут-2-ин-1-ілметансульфонат (464,0 мг), карбонат цезію (672,7 мг) і N,N-диметилформамід (5 мл).

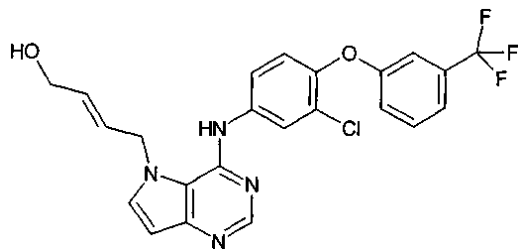
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,07 (6H, c), 0,87 (9H, c), 4,35 (2H, т, $J=2$ Гц), 5,33 (2H, т, $J=2$ Гц), 6,76 (1H, д, $J=3,3$ Гц), 7,69 (1H, д, $J=3,3$ Гц), 8,72 (1H, c).

(iv) Одержання 4-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]бут-2-ин-1-олу

5-(4-{Трет-бутил(диметил)силіл}окси)бут-2-ин-1-іл)-4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин (408,3 мг) розчиняли в ізопропіловому спирті (7 мл), додавали 3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]анілін (421,0 мг) і суміш перемішували при 80°C протягом 6 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло розчиняли в тетрагідрофурані (6 мл), додавали 1,0 М розчин (2 мл) фториду тетрабутиламонію в тетрагідрофурані і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=67:33 \rightarrow 20:80) і кристалізували з гексан/етилацетат одержуючи вказану в заголовку сполуку (425 мг) як білі кристали.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 4,07-4,13 (1H, м), 4,45-4,52 (2H, м), 5,01-5,06 (2H, м), 6,44 (1H, д, $J=3,3$ Гц), 7,06-7,16 (3H, м), 7,18-7,22 (1H, м), 7,33 (1H, д, $J=8$ Гц), 7,43 (1H, т, $J=8$ Гц), 7,57 (1H, дд, $J=8,8$ Гц, 2,5 Гц), 7,82 (1H, c), 7,95 (1H, д, $J=2,5$ Гц), 8,40 (1H, c).

Приклад 204



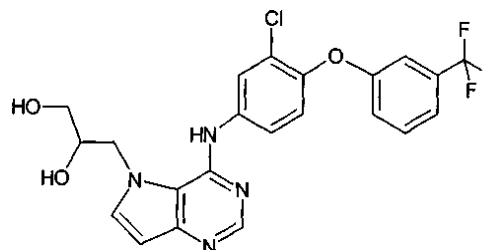
Одержання (2E)-4-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]бут-2-ин-1-олу

70% Натрій біс(2-метоксиетокси)алюмогідрид в толуольному розчині (0,8 мл) розчиняли в тетрагідрофурані (4 мл) і розчин охолоджували до 0°C . По краплям додавали розчин 4-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]бут-2-ин-1-олу (262,4 мг) в тетрагідрофурані (10 мл) і суміш перемішували при 0°C протягом 2 г. До реакційної суміші додавали 10% водний розчин карбонату калію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолом, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=33:67 \rightarrow 0:100) і кристалізували з гексан/етилацетат одержуючи вка-

зану в заголовку сполуку (195,9 мг) як білі кристали.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ : 3,81-3,92 (2H, м), 4,75 (1H, т, $J=5,5$ Гц), 5,17 (2H, м), 5,56 (1H, ш д, $J=15$ Гц), 5,80 (1H, ш д, $J=15$ Гц), 6,53 (1H, д, $J=3,0$ Гц), 7,16-7,26 (2H, м), 7,30 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 7,47 (1H, д, $J=7,7$ Гц), 7,57-7,74 (3H, м), 7,98 (1H, д, $J=2,2$ Гц), 8,36 (1H, c), 8,48 (1H, c).

Приклад 205



Одержання

3-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]пропан-1,2-діолу

(i) Одержання 3-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)пропан-1,2-діїлдибензоату Суміш 4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідину (500 мг), 3-бромпропан-1,2-діїлдибензоату (1,77 г), карбонату цезію (1,59 г) і N,N-диметилформаміду (6,5 мл) перемішували при 80°C протягом 4 г. Реакційну суміш розводили етилацетатом (100 мл) і промивали водою (80 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат=90/10 \rightarrow 40/60) одержуючи вказану в заголовку сполуку (401 мг) як білий порошок.

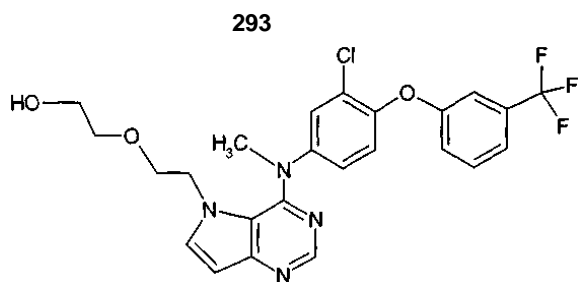
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 4,58 (1H, дд, $J=5$ Гц, 12 Гц), 4,73 (1H, дд, $J=5$ Гц, 12 Гц), 4,84 (1H, дд, $J=9$ Гц, 15 Гц), 5,11 (1H, дд, $J=15$ Гц, 5 Гц), 5,84 (1H, м), 6,69 (1H, д, $J=3$ Гц), 7,3-7,7 (7H, м), 7,91 (2H, м), 8,02 (2H, м), 8,69 (1H, c).

(ii) Одержання 3-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]пропан-1,2-діолу

Вказану в заголовку сполуку (180 мг) одержували як безбарвні кристали за методикою аналогічною описаній в Прикладі 183 використовуючи 3-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)пропан-1,2-діїлдибензоат (250 мг), 3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]анілін (280 мг) і 1-метил-2-піролідон (1,14 мл).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ 3,47 (2H, м), 3,94 (1H, м), 4,50 (2H, м), 5,18 (1H, ш c), 6,52 (2H, д, $J=3$ Гц), 7,20 (2H, м), 7,33 (1H, д, $J=9$ Гц), 7,45 (1H, д, $J=8$ Гц), 7,64 (3H, м), 8,04 (1H, д, $J=3$ Гц), 8,35 (1H, c), 10,03 (1H, ш c).

Приклад 206

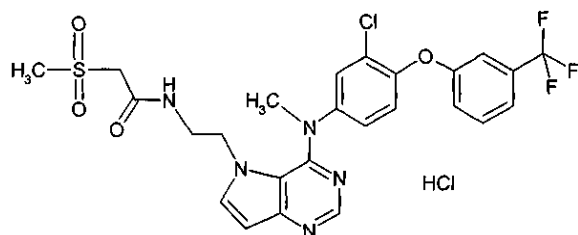


Одержання 2-(2-(4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)(метил)аміно]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етокси)етанола

Вказану в заголовку сполуку (127 мг) одержували за методикою аналогічною описаній в Прикладі 183 використовуючи 2-[2-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоат (150 мг), 3-хлор-N-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]анілін (196 мг) і 1-метил-2-піролідон (0,863 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 3,38 (2H, т, J=4,5 Гц), 3,48 (2H, т, J=4,5 Гц), 3,58 (3H, с), 3,62 (2H, м), 4,00 (2H, т, J=5 Гц), 5,08 (1H, ш с), 6,64 (1H, дд, J=3 Гц, 9 Гц), 6,70 (1H, д, J=3 Гц), 6,72 (1H, с), 6,97 (2H, м), 7,09 (2H, м), 7,40 (2H, м), 8,79 (1H, с).

Приклад 207



Одержання N-(2-(4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)(метил)аміно]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил)-2-(метилсульфоніл)ацетаміду гідрохлориду

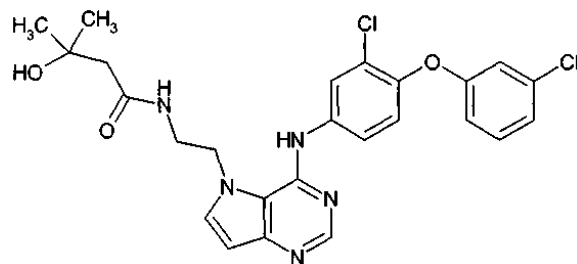
Суміш трет-бутил [2-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил]карбамату (297 мг), 3-хлор-N-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]аніліну (453 мг) і 1-метил-2-піролідону (1,99 мл) перемішували при 120°C протягом 16 г. До реакційної суміші додавали 2N хлорводневу кислоту (1 мл), і суміш перемішували при 80°C протягом 2,5 г. Реакційну суміш розводили етилацетатом (80 мл) і промивали водним гідрокарбонатом натрію (30 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і упарювали при пониженому тиску. Залишок, 2-(метилсульфоніл)оцтову кислоту (207 мг), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (429 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (304 мг), триетиламін (0,697 мл) і N,N-диметилформамід (7,69 мл) взаємодіяли за тих же самих умов, що описані в Прикладі 155 (iv). Одержану сполуку обробляли 4N хлорводнева кислота/етилацетат одержуючи вказану в заголовку сполуку (149 мг) як безбарвні кристали.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 3,02 (3H, с), 3,20 (2H, с), 3,51 (2H, м), 3,71 (3H, с), 3,90 (2H, с), 6,72 (1H, д, J=3 Гц), 7,2-7,4 (4H, м), 7,52 (1H, д, J=8 Гц), 7,68

91508

(2H, м), 7,86 (1H, д, J=2 Гц), 8,40 (1H, м), 8,94 (1H, с).

Приклад 208

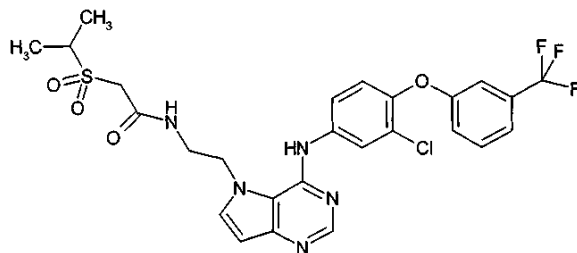


Одержання N-[2-(4-((3-хлор-4-[3-хлорфенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил]-3-гідрокси-3-метилбутанаміду

Вказану в заголовку сполуку (145 мг) одержували як кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 155 (iv) використовуючи 5-(2-аміноетил)-N-[3-хлор-4-(3-хлорфенокси)феніл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлорид (200 мг) і 3-гідрокси-3-метилмасляну кислоту (104 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,33 (6H, с), 2,49 (2H, с), 3,55-3,7 (2H, м), 4,4-4,55 (2H, м), 6,60 (1H, д, J=3,4 Гц), 6,85-7,1 (4H, м), 7,1-7,3 (2H, м), 7,7-7,8 (1H, м), 8,05 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,52 (1H, с), 8,64 (1H, с).

Приклад 209



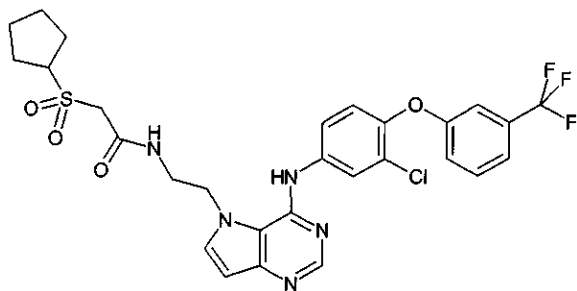
Одержання N-(2-(4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил)-2-(ізопропілсульфоніл)ацетаміду

5-(2-Аміноетил)-N-[3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлорид (300 мг) і 4-метилморфолін (3,0 мл) розчиняли в тетрагідрофурані (7,0 мл), додавали хлорацетилхлорид (0,7 мл) і суміш перемішували при 0°C протягом 2 г. До реакційної суміші додавали насичений водний гідрокарбонат натрію при охолодженні льодом і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над сульфатом магнію і концентрували, і залишок розчиняли в змішаному розчиннику N,N-диметилформамід (3,5 мл) і тетрагідрофуран (6,0 мл). До суміші додавали натрій 2-метилпропан-2-тіолат (180 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. До реакційної суміші додавали насичений водний гідрокарбонат натрію при охолодженні льодом і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над сульфатом магнію і концентрували, і залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, етилаце-

тат:метанол=100:0→етилацетат:метанол=90:10) одержуючи масло. Вказану в заголовку сполуку (165 мг) одержували як кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 172 (ii) використовуючи масло одержане вище і тетраізопропоксид титану (0,15 мл), метанол (0,52 мл) і 70% водний розчин трет-бутил гідропероксиду (12,0 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 1,24 (6H, д, J=6,8 Гц), 3,45-3,58 (3H, м), 4,03 (2H, с), 4,56 (2H, м), 6,52 (1H, м), 7,20-7,99 (8H, м), 8,35 (1H, с), 8,72 (1H, с).

Приклад 210

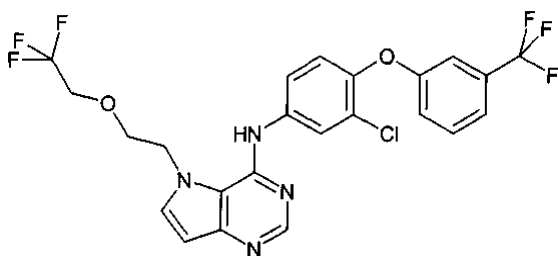


Одержання N-{2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етил}-2-((циклопентил)сульфоніл)ацетамід

Вказану в заголовку сполуку (115 мг) одержували як кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 209 використовуючи 5-(2-аміноетил)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну дигідрохлорид (350 мг), 4-метилморфолін (3,50 мл), хлорацетилхлорид (0,9 мл), натрій циклопентантіолат (890 мг), тетраізопропоксид титану (0,25 мл), метанол (0,55 мл) і 70% водний розчин трет-бутил гідропероксиду (15,0 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 1,50-1,63 (4H, м), 1,89 (4H, м), 3,47 (2H, м), 3,79 (1H, м), 3,99 (2H, с), 4,56 (2H, м), 6,52 (1H, м), 7,20-7,99 (8H, м), 8,35 (1H, с), 8,72 (1H, с).

Приклад 211

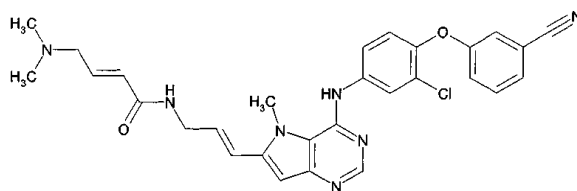


Одержання N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5-[2-(2,2,2-трифторетокси)етил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну

Вказану в заголовку сполуку (175 мг) одержували як кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 171 використовуючи 4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин (340 мг), карбонат калію (530 мг) і 2-(2,2,2-трифторетокси)етил метансульфонат (550 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 3,91-4,09 (4H, м), 3,73-3,76 (2H, м), 6,53 (1H, д, J=3 Гц), 7,21-7,92 (8H, м), 8,36 (1H, с), 8,62 (1H, с).

Приклад 212



Одержання (2E)-N-[(2E)-3-(4-[[3-хлор-4-(3-ціанофенокси)феніл]аміно]-5-метил-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-6-іл)проп-2-ен-1-іл]-4-(диметиламіно)бут-2-енамід

(i) Одержання N-(4,6-дйодпіримідин-5-іл)-2,2,2-трифтор-N-метилацетамід

4,6-Дйодпіримідин-5-амін (20 г) розчиняли в дихлорметані (200 мл), і послідовно по краплям додавали трифтороцтовий ангідрид (47,3 мл) і триетиламін (8,04 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в метанолі (150 мл), і знову концентрували при пониженому тиску одержуючи безбарвну тверду речовину. Одержану тверду речовину розчиняли в N,N-диметилформаміді (106 мл), додавали карбонат калію (15,9 г) і йодметан (10,8 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Реакційну суміш розводили діетиловим етером (400 мл) і промивали водою (400 мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (25,1 г) як безбарвну тверду речовину.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,34 (2H, с), 3,48 (1H, с), 8,44 (1H, д, J=2 Гц).

(ii) Одержання N-(4-[[3-хлор-4-(3-ціанофенокси)феніл]аміно]-6-йодпіримідин-5-іл)-2,2,2-трифтор-N-метилацетамід

N-(4,6-Дйодпіримідин-5-іл)-2,2,2-трифтор-N-метилацетамід (3 г) і 3-(4-аміно-2-хлорфенокси)бензонітрil (1,69 г) розчиняли в 1-метил-2-піролідоні (11,4 мл), і суміш перемішували при нагріванні при 100°C протягом 16 г. До реакційної суміші додавали водний гідрокарбонат натрію (80 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (100 мл×2). Органічний шар промивали насиченим розсолем (80 мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=90:10→гексан:етилацетат=50:50) і кристалізували з діізопропілового етеру одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,67 г) як безбарвні кристали.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,39 (3H, с), 7,1-7,6 (6H, м), 7,90 (1H, д, J=3 Гц), 8,37 (1H, с).

(iii) Одержання 3-(2-хлор-4-[[6-йод-5-(метиламіно)піримідин-4-іл]аміно]фенокси)бензонітрil

До розчину N-(4-[[3-хлор-4-(3-ціанофенокси)феніл]аміно]-6-йодпіримідин-5-іл)-2,2,2-трифтор-N-метилацетамід (1,0 г) в ізопро-

панол-тетрагідрофуран (5,0 мл-10 мл) додавали боргідрид натрію (70 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г і додавали етилацетат. Суміш промивали водою і насиченим розсолон і органічний шар сушили над сульфатом магнію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=4:1→3:2) одержуючи вказану в заголовку сполуку (755 мг) як білу аморфну тверду речовину.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,72 (3H, д, J=6,3 Гц), 2,86-2,98 (1H, м), 7,15-7,21 (3H, м), 7,31-7,45 (2H, м), 7,58 (1H, дд, J=9,0, 2,7 Гц), 7,73 (1H, ш с), 7,99 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,20 (1H, с).

(iv) Одержання трет-бутил {(2E)-5-[6-[[3-хлор-4-(3-ціанофенокси)феніл]аміно]-5-(метиламіно)піримідин-4-іл]пент-2-ен-4-ін-1-іл}карбамату

Вказану в заголовку сполуку (366 мг) одержували як коричневий кристалічний порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 81 (ii) використовуючи

3-(2-хлор-4-[[6-йод-5-(метиламіно)піримідин-4-іл]аміно]фенокси)бензонітрил (755 мг), трет-бутил пент-2-ен-4-інілкарбамат (0,43 г), дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію (II) (55,5 мг), йодид міді (I) (18 мг), ацетонітрил (16 мл) і триетиламін (12 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, с), 2,78 (3H, д, J=6,3 Гц), 3,15-3,27 (1H, м), 3,84-3,95 (2H, м), 4,53-4,65 (1H, м), 5,84-5,93 (1H, м), 6,34-6,43 (1H, м), 7,09 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,10-7,22 (2H, м), 7,32-7,44 (2H, м), 7,55 (1H, ш с), 7,59 (1H, дд, J=8,7, 2,7 Гц), 7,99 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,46 (1H, с).

(v) Одержання трет-бутил [(2E)-3-(4-[[3-хлор-4-(3-ціанофенокси)феніл]аміно]-5-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]проп-2-ен-1-іл]карбамату

Вказану в заголовку сполуку (200 мг) одержували як біло-жовті кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 81 (iii) використовуючи трет-бутил {(2E)-5-[6-[[3-хлор-4-(3-ціанофенокси)феніл]аміно]-5-(метиламіно)піримідин-4-іл]пент-2-ен-4-ін-1-іл}карбамат (366 мг), йодид міді (I) (13 мг) і N,N-диметилформамід (4,0 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,48 (9H, с), 3,92-4,03 (5H, м), 4,71-4,86 (1H, м), 6,31-6,45 (1H, м), 6,56 (1H, д, J=15,9 Гц), 6,67 (1H, с), 6,74 (1H, с), 7,06-7,22 (3H, м), 7,31-7,46 (3H, м), 7,75 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,49 (1H, с).

(vi) Одержання 3-[4-((6-[[1E)-3-амінопроп-1-ен-1-іл]-5-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іл]аміно)-2-хлорфенокси]бензонітрилу дигідрохлориду

Вказану в заголовку сполуку (170 мг) одержували як безбарвні кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 81 (iv) використовуючи трет-бутил [(2E)-3-(4-[[3-хлор-4-(3-ціанофенокси)феніл]аміно]-5-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]проп-2-ен-1-іл]карбамат (190 мг), 2N хлорводневу кислоту (4,5 мл) і тетрагідрофуран (9,0 мл).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 3,75 (2H, т, J=5,3 Гц), 4,17 (3H, с), 6,62-6,72 (1H, м), 6,87 (1H, с), 7,13 (1H, д, J=16,5 Гц), 7,25-7,34 (2H, м), 7,43-7,46 (1H, м),

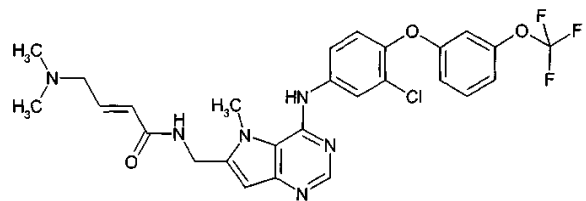
7,55-7,67 (3H, м), 7,93 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,16-8,31 (3H, м), 8,64 (1H, с), 9,83 (1H, ш с).

(vii) Одержання (2E)-N-[(2E)-3-(4-[[3-хлор-4-(3-ціанофенокси)феніл]аміно]-5-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]проп-2-ен-1-іл]-4-(диметиламіно)бут-2-енаміду

Вказану в заголовку сполуку (74 мг) одержували як біло-жовті кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 82 використовуючи 3-[4-((6-[[1E)-3-амінопроп-1-ен-1-іл]-5-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іл]аміно)-2-хлорфенокси]бензонітрилу дигідрохлорид (160 мг), (2E)-4-(диметиламіно)бут-2-енової кислоти гідрохлорид (182 мг), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (420 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (340 мг), триетиламін (0,80 мл) і N,N-диметилформамід (5,0 мл).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 2,15 (6H, с), 3,00 (2H, дд, J=6,0, 1,2 Гц), 3,95-4,08 (5H, м), 6,05-6,14 (1H, м), 6,42-6,53 (1H, м), 6,60 (1H, дт, J=15,6, 6,6 Гц), 6,72 (1H, с), 6,78 (1H, д, J=15,6 Гц), 7,20-7,28 (2H, м), 7,39-7,43 (1H, м), 7,53-7,59 (2H, м), 7,60-7,68 (1H, м), 7,68-7,92 (1H, м), 8,28 (1H, с), 8,32 (1H, т, J=5,4 Гц), 8,77 (1H, с).

Приклад 213



Одержання (2E)-N-[[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл]аміно)-5-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]метил]-4-(диметиламіно)бут-2-енаміду

(i) Одержання 4,6-діод-N-метилпіримідин-5-аміну

До розчину 4,6-діодпіримідин-5-аміну (1,0 г) в тетрагідрофурані (10 мл) додавали гідрід натрію (60%, 138 мг) при охолодженні льодом. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. До реакційної системи по краплям додавали розчин метил метансульфонату (0,256 мл) в тетрагідрофурані (4,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г і додавали етилацетат. Суміш промивали водою і насиченим розсолон і сушили над сульфатом магнію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат=9:1→3:1) одержуючи вказану в заголовку сполуку (600 мг) як біло-жовті кристали.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,02 (3H, д, J=5,7 Гц), 3,71-3,83 (1H, м), 8,04 (1H, с).

(ii) Одержання N4-[3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл]-6-йод-N5-метилпіримідин-4,5-діаміну

Вказану в заголовку сполуку (552 мг) одержували як біло-жовті кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 212 (ii) використовуючи 4,6-діод-N-метилпіримідин-5-амін (600 мг), 3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]анілін (504 мг) і 1-метил-2-піролідон (10 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 2,71 (3H, д, J=5,7 Гц), 2,87-2,98 (1H, м), 6,76-6,85 (2H, м), 6,90-6,96 (1H, м), 7,09 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,29-7,34 (1H, м), 7,52-7,56 (1H, м), 7,70 (1H, ш с), 7,96 (1H, д, J=1,5 Гц), 8,19 (1H, с).

(iii) Одержання трет-бутил {[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл}аміно)-5-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]метил}карбамату
До розчину N4-{3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл}-6-йод-N5-метилпіримідин-4,5-діаміну (1,53 г), трет-бутил проп-2-інілкарбамату (0,67 г) і триетиламіну (1,19 мл) в ацетонітрилі (28 мл) додавали дихлорид біс(трифенілфосфін)паладію (II) (100 мг) і йодид міді (I) (32,5 мг) при кімнатній температурі. В атмосфері аргону, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4,5 г, нагрівали при 50°C і суміш перемішували протягом 6 г. Після концентрування при пониженому тиску, залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат=7:3→3:7→основний силікагель, гексан:етилацетат=1:1→етилацетат) одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,05 г) як безбарвні кристали.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,48 (9H, с), 4,04 (3H, с), 4,52 (2H, д, J=6,0 Гц), 4,83-4,95 (1H, м), 6,49 (1H, с), 6,76-6,96 (4H, м), 7,08 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,31 (1H, т, J=8,3 Гц), 7,43 (1H, дд, J=8,3 Гц), 7,78 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,48 (1H, с).

(iv) Одержання 6-(амінометил)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл}-5-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду

Вказану в заголовку сполуку (1,01 г) одержували як блідо-жовті кристали за реакцією подібного описаній в Прикладі 81 (iv) використовуючи трет-бутил {[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл}аміно)-5-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]метил}карбамат (1,05 г), 2N хлорводневу кислоту (20 мл) і тетрагідрофуран (40 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 4,18 (3H, с), 4,39-4,48 (2H, м), 6,89 (1H, с), 6,94-6,99 (2H, м), 7,15 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,35 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,50-7,56 (1H, м), 7,67 (1H, дд, J=9,0, 2,4 Гц), 7,94 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,72 (1H, с), 8,77-8,92 (3H, м), 10,04 (1H, ш с).

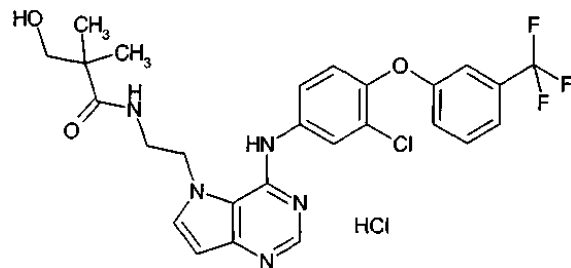
(v) Одержання (2E)-N-{[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл}аміно)-5-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-6-іл]метил}-4-(диметиламіно)бут-2-енаміду

Вказану в заголовку сполуку (105 мг) одержували як безбарвні кристали за реакцією подібного описаній в Прикладі 82 використовуючи 6-(амінометил)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл}-5-метил-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлорид (200 мг), (2E)-4-(диметиламіно)бут-2-енової кислоти гідрохлорид (124 мг), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (214 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (171 мг), триетиламін (0,52 мл) і N,N-диметилформамід (5,0 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,14 (6H, с), 3,00 (2H, д, J=6,3 Гц), 4,00 (3H, с), 4,58 (2H, д, J=5,4 Гц), 6,11 (1H, д, J=15,3 Гц), 6,39 (1H, с), 6,58-6,68 (1H, м), 6,87-6,95 (2H, м), 7,04-7,11 (1H, м), 7,25 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,45-7,51 (1H, м), 7,60-7,68 (1H, м), 7,91

(1H, д, J=2,7 Гц), 8,28 (1H, с), 8,54-8,61 (1H, м), 8,71 (1H, с).

Приклад 214



Одержання N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-3-гідрокси-2,2-диметилпропанаміду гідрохлориду

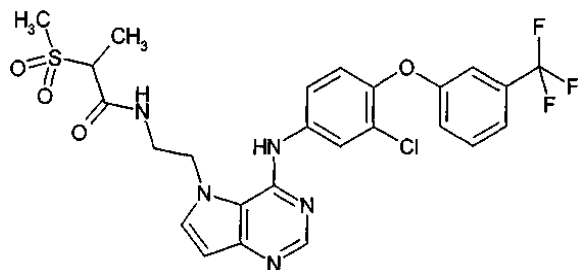
Розчин 5-(2-аміноетил)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (150 мг), 3-гідрокси-2,2-диметилпропанової кислоти (68 мг), гідрохлориду 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (166 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (132 мг) і триетиламіну (0,40 мл) в N,N-диметилформаміді (5,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г. До реакційної системи додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим розсолем і сушили над сульфатом магнію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (елюент, етилацетат→метанол:етилацетат=15:85).

Після концентрування при пониженому тиску, додавали етилацетат (2,0 мл) і 4N хлорводнева кислота/етилацетат (0,5 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 г. Після концентрування при пониженому тиску, кристали, що утворились, збирали фільтруванням. До розчину зібраних кристалів в етанолі (2,0 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію при кімнатній температурі, і суміш перемішували протягом 2 днів. Суміш концентрували при пониженому тиску і розчин залишку в етилацетаті промивали водою і насиченим розсолем і сушили над сульфатом магнію. Після концентрування при пониженому тиску, до розчину залишку в етилацетаті (1,0 мл) додавали 4N хлорводнева кислота/етилацетат (0,5 мл). Після концентрування при пониженому тиску, кристали, що утворились, збирали фільтруванням. Кристали промивали діізопропіловим етером одержуючи вказану в заголовку сполуку (119 мг) як безбарвні кристали.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 0,96 (6H, с), 3,23-3,52 (4H, м), 4,56-4,68 (2H, м), 6,64 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,23-7,30 (2H, м), 7,38 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,52 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,61-7,69 (1H, м), 7,72-7,80 (1H, м), 7,85-7,92 (2H, м), 8,00-8,03 (1H, м), 8,70 (1H, с), 9,95-10,06 (1H, м).

Приклад 215

301

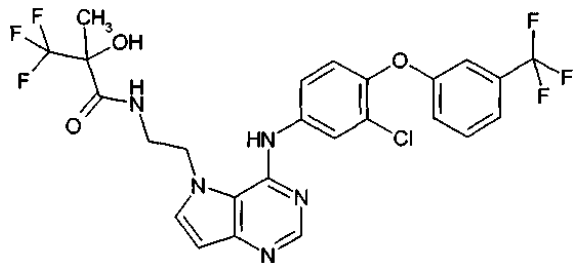


Одержання N-(2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил)-2-(метилсульфоніл)пропанаміду

До суміші 5-(2-аміноетил)-N-(3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (150 мг), триетиламіну (0,39 мл) і тетрагідрофурану (5,0 мл) додавали 2-хлорпропіонілхлорид (54 мкл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів, додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над сульфатом магнію. Після концентрування при пониженому тиску, до розчину залишку в N,N-диметилформаміді (5,0 мл) додавали метансульфіт натрію (85 мг) і піридин (67 мкл) і суміш перемішували при 70°C протягом 2 днів. До реакційної системи додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над сульфатом магнію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (елюент, етилацетат→етилацетат:метанол=9:1) і перекристалізували етилацетат-діізопропіловий етер одержуючи вказану в заголовку сполуку (114 мг) як безбарвні кристали.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,71 (3H, д, J=7,2 Гц), 2,98 (3H, с), 3,63-3,75 (2H, м), 3,81 (1H, к, J=7,2 Гц), 4,44-4,55 (2H, м), 6,64 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,09 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,11-7,18 (2H, м), 7,19-7,25 (2H, м), 7,30-7,36 (1H, м), 7,40-7,47 (1H, м), 7,85 (1H, дд, J=8,7, 2,7 Гц), 8,01 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,30 (1H, с), 8,54 (1H, с).

Приклад 216



Одержання N-(2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил)-3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-метилпропанаміду

Вказану в заголовку сполуку (128 мг) одержували як безбарвні кристали за реакцією подібної описаній в Прикладі 155 (iv) використовуючи 5-(2-аміноетил)-N-(3-хлор-4-[3-

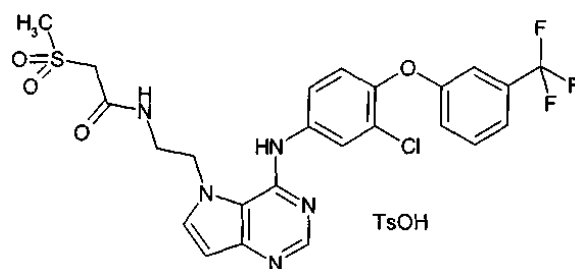
91508

302

(трифторметил)фенокси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлорид (150 мг), 2-гідрокси-2-(трифторметил)пропіонову кислоту (88,2 мг), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (160 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (128 мг), триетиламін (0,39 мл) і N,N-диметилформамід (5,0 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,68 (3H, с), 3,65-3,77 (2H, м), 3,80-3,89 (1H, м), 4,43-4,57 (2H, м), 6,63 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,08 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,11-7,16 (1H, м), 7,19-7,28 (3H, м), 7,30-7,36 (1H, м), 7,40-7,43 (1H, м), 7,79 (1H, дд, J=8,7, 2,4 Гц), 8,08 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,31 (1H, с), 8,53 (1H, с).

Приклад 217

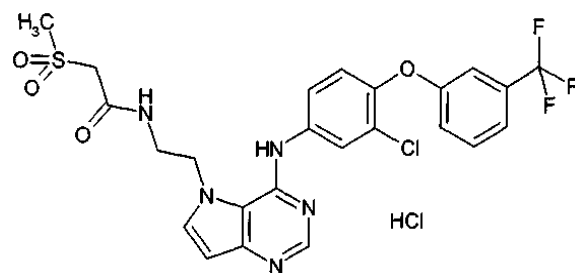


Одержання N-(2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил)-2-(метилсульфоніл)ацетамід 4-метилбензолсульфонату

До розчину N-(2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил)-2-(метилсульфоніл)ацетаміду (150 мг) в етилацетаті (10 мл) додавали моногідрат 4-метилбензолсульфонові кислоти (55,4 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 г і розчинник упарювали при пониженому тиску. Кристали, що утворились, збирали фільтруванням і промивали етилацетатом і діізопропіловим етером одержуючи вказану в заголовку сполуку (150,3 мг) як безбарвні кристали.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 2,29 (3H, с), 3,07 (3H, с), 3,44-3,60 (2H, м), 4,06 (2H, с), 4,61-4,70 (2H, м), 6,66 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,11 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,22-7,28 (2H, м), 7,38 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,47 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,50-7,55 (1H, м), 7,62-7,72 (2H, м), 7,89-7,96 (2H, м), 8,65-8,74 (2H, м), 9,70-9,80 (1H, м).

Приклад 218

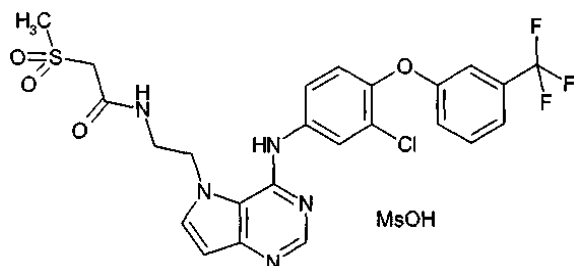


Одержання N-(2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил)-2-(метилсульфоніл)ацетаміду гідрохлориду

Вказану в заголовку сполуку (147 мг) одержували як безбарвні кристали за методикою подібною описаній в Прикладі 217 використовуючи N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-5-іл]етил}-2-(метилсульфоніл)ацетамід (150 мг), 4N хлорводнева кислота/етилацетат (0,13 мл) і етилацетат (10 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆) δ: 3,06 (3H, с), 3,35-3,59 (2H, м), 4,07 (2H, с), 4,63-4,74 (2H, м), 6,67 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,25-7,30 (2H, м), 7,38 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,51-7,54 (1H, м), 7,62-7,72 (2H, м), 7,92-7,99 (2H, м), 8,70-8,79 (2H, м), 9,78-9,89 (1H, м).

Приклад 219

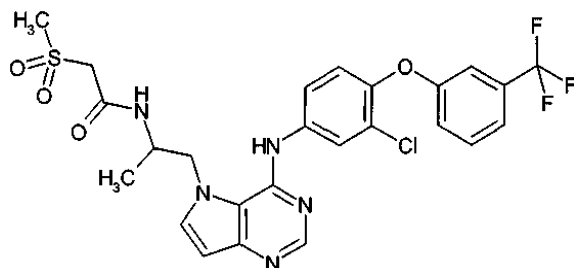


Одержання N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-5-іл]етил}-2-(метилсульфоніл)ацетаміду метансульфонату

Вказану в заголовку сполуку (1,14 г) одержували як безбарвні кристали за методикою подібною описаній в Прикладі 217 використовуючи N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-5-іл]етил}-2-(метилсульфоніл)ацетамід (1,0 г), метансульфонову кислоту (0,126 мл) і етилацетат (50 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆) δ: 2,30 (3H, с), 3,06 (3H, с), 3,47-3,61 (2H, м), 4,06 (2H, с), 4,63-4,72 (2H, м), 6,67 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,23-7,29 (2H, м), 7,37-7,40 (2H, м), 7,63-7,73 (2H, м), 7,91-7,98 (2H, м), 8,68-8,78 (2H, м), 9,80 (1H, ш с).

Приклад 220



Одержання N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-5-іл]-1-метилетил}-2-(метилсульфоніл)ацетаміду

(i) Одержання трет-бутил [2-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-5-іл)-1-метилетил]карбамату

До розчину 2-амінопропан-1-олу (1,0 г) в тетрагідрофурани (50 мл) додавали ди-трет-

бутилдикарбонат (3,1 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів і концентрували при пониженому тиску. До розчину залишку і триетиламіну (3,7 мл) в тетрагідрофурани (30 мл) при охолодженні льодом додавали метансульфонілхлорид (1,54 мл) і суміш перемішували при 30 хв. До реакційної системи додавали водний гідрокарбонат натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолем і сушили над сульфатом магнію. Після концентрування при пониженому тиску, до залишку додавали 4-хлор-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин (1,02 г), карбонат цезію (6,49 г) і N,N-диметилформамід (10 мл) і суміш перемішували при 40°C протягом 3 днів. До реакційної системи додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим розсолем і сушили над сульфатом магнію. Після концентрування при пониженому тиску, залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат=3:1→2:3) одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,16 г) як блідо-жовте масло.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0,93-1,35 (12H, м), 4,02-4,18 (1,5H, м), 4,39-4,53 (1,5H, м), 4,57-4,70 (1H, м), 6,74 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,50 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,71 (1H, с).

(ii) Одержання 5-(2-амінопропіл)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-4-аміну дигідрохлориду

Розчин трет-бутил [2-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-5-іл)-1-метилетил]карбамату (350 мг) і 3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]аніліну (423 мг) в 1-метил-2-піролідоні (3,5 мл) перемішували при 120°C протягом 4 г. Після охолодження до кімнатної температури, додавали триетиламін (0,24 мл) і ди-трет-бутилдикарбонат (0,13 мл) і суміш перемішували протягом 20 г. До реакційної системи додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим розсолем і сушили над сульфатом магнію. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан:етилацетат=19:1→3:2→етилацетат)

одержуючи коричневу тверду речовину. До розчину одержаної твердої речовини в тетрагідрофурани (20 мл) додавали 2N хлорводневу кислоту (10 мл) при кімнатній температурі і суміш перемішували при 60°C протягом 20 г. Після концентрування при пониженому тиску, додавали етанол і суміш ще концентрували. До залишку додавали діізопропіловий етер і кристали, що утворились, збирали фільтруванням. Кристали промивали діізопропіловим етером одержуючи вказану в заголовку сполуку (225 мг) як блідо-жовті кристали.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆) δ: 1,17 (3H, д, J=6,6 Гц), 3,35-3,77 (1H, м), 4,75-4,89 (1H, м), 4,98-5,09 (1H, м), 6,75 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,23-7,30 (2H, м), 7,37 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,52-7,54 (1H, м), 7,64-7,69 (2H, м), 7,89-7,97 (1H, м), 8,04-8,10 (1H, м), 8,24-8,43 (3H, м), 8,74 (1H, с), 10,04 (1H, ш с).

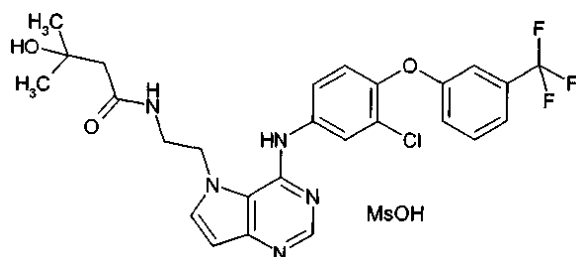
(iii) Одержання N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-5-іл]-1-метилетил}-2-(метилсульфоніл)ацетаміду

Вказану в заголовку сполуку (34 мг) одержували як безбарвні кристали за реакцією подібною

описаний в Прикладі 155 (iv) використовуючи 5-(2-амінопропіл)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлорид (150 мг), 2-(метилсульфоніл)оцтову кислоту (77 мг), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (160 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (128 мг), триетиламін (0,39 мл) і N,N-диметилформамід (5,0 мл).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, д, $J=6,6$ Гц), 3,14 (3H, с), 3,71-3,80 (1H, м), 4,00 (2H, с), 4,12-4,26 (1H, м), 4,98-5,04 (1H, м), 6,62 (1H, д, $J=3,3$ Гц), 6,82-6,88 (1H, м), 7,07 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,12-7,24 (3H, м), 7,30-7,35 (1H, м), 7,41-7,49 (1H, м), 7,79 (1H, дд, $J=8,7, 2,7$ Гц), 7,95 (1H, д, $J=2,7$ Гц), 8,52 (1H, с), 8,54 (1H, ш с).

Приклад 221

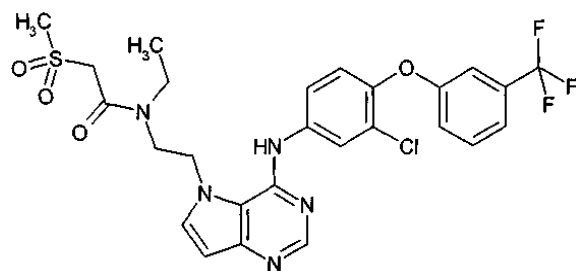


Одержання N-{2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-3-гідрокси-3-метилбутанаміду метансульфонату

До розчину N-{2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-3-гідрокси-3-метилбутанаміду (200 мг) в етилацетаті (10 мл) додавали метансульфонову кислоту (26 мкл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали етанол і етилацетат і кристали, що утворились, збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку сполуку (223 мг) як безбарвні кристали.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,12 (6H, с), 2,21 (2H, с), 2,29 (3H, с), 3,41-3,54 (2H, м), 4,56-4,68 (2H, м), 6,66 (1H, д, $J=3,3$ Гц), 7,26-7,28 (2H, м), 7,37 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 7,51-7,54 (1H, м), 7,61-7,75 (2H, м), 7,95-8,03 (2H, м), 8,31-8,40 (1H, м), 8,72 (1H, с), 10,11-10,19 (1H, м).

Приклад 222



Одержання N-{2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-N-етил-2-(метилсульфоніл)ацетаміду

(i) Одержання трет-бутил [2-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил]етилкарбамату

Вказану в заголовку сполуку (630 мг) одержували як блідо-жовте масло за реакцією подібною описаній в Прикладі 163 (i) використовуючи 2-(етиламіно)етанол (1,00 г), ди-трет-бутилдикарбонат (2,58 мл), тетрагідрофуран (100 мл), метансульфонілхлорид (1,30 мл), триетиламін (3,12 мл), тетрагідрофуран (50 мл), 4-хлор-5Н-піроло[3,2-d]піримідин (0,86 г), карбонат цезію (7,5 г) і N,N-диметилформамід (20 мл).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 0,84-1,48 (12H, м), 2,80-2,93 (1H, м), 3,07-3,22 (1H, м), 3,51-3,67 (2H, м), 4,52-4,72 (2H, м), 6,73 (1H, д, $J=3,3$ Гц), 7,29-7,47 (1H, м), 8,71 (1H, с).

(ii) Одержання трет-бутил {2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил]етилкарбамату

Вказану в заголовку сполуку (950 мг) одержували як безбарвну тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 155 (ii) використовуючи трет-бутил [2-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил]етилкарбамат (630 мг), 3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]анілін (725 мг) і ізопропіловий спирт (6,0 мл).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,18 (3H, т, $J=7,2$ Гц), 1,52 (9H, с), 3,35 (2H, к, $J=7,2$ Гц), 3,49-3,58 (2H, м), 4,41-4,51 (2H, м), 6,60 (1H, д, $J=3,0$ Гц), 7,07 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 7,09-7,15 (1H, м), 7,18-7,22 (2H, м), 7,29-7,33 (1H, м), 7,39-7,45 (1H, м), 7,93 (1H, д, $J=9,0$, 2,4 Гц), 8,04 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,51 (1H, с), 8,92 (1H, ш с).

(iii) Одержання N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5-[2-(етиламіно)етил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду

Вказану в заголовку сполуку (861 мг) одержували як блідо-жовті кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 155 (iii) використовуючи трет-бутил {2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил]етилкарбамат (950 мг), 2N хлорводневу кислоту (5,0 мл) і тетрагідрофуран (10 мл).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,18 (3H, т, $J=7,5$ Гц), 2,89-3,02 (2H, м), 3,33-3,47 (2H, м), 5,03-5,12 (2H, м), 6,72-6,77 (1H, м), 7,22-7,29 (2H, м), 7,37 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 7,51-7,54 (1H, м), 7,61-7,71 (2H, м), 7,91-7,98 (1H, м), 8,04-8,10 (1H, м), 8,72 (1H, с), 9,05-9,21 (2H, м), 9,95-10,05 (1H, м).

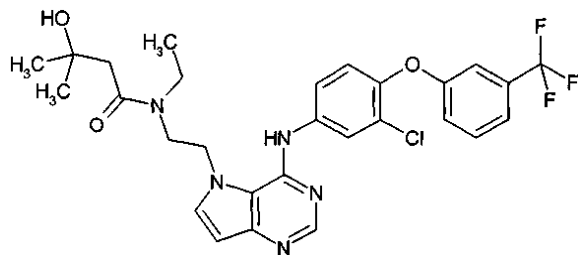
(iv) Одержання N-{2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил]-N-етил-2-(метилсульфоніл)ацетаміду

Вказану в заголовку сполуку (94 мг) одержували як безбарвні кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 155 (iv) використовуючи N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5-[2-(етиламіно)етил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлорид (150 мг), 2-(метилсульфоніл)оцтову кислоту (76 мг), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (158 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (126 мг), триетиламін (0,38 мл) і N,N-диметилформамід (5,0 мл).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,36 (3H, т, $J=7,2$ Гц), 3,20 (3H, с), 3,61 (2H, к, $J=7,2$ Гц), 3,71-3,80 (2H, м), 4,15

(2H, c), 4,45-4,53 (2H, м), 6,64 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,08 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,10-7,17 (1H, м), 7,19-7,23 (2H, м), 7,30-7,35 (1H, м), 7,40-7,46 (1H, м), 7,89 (1H, дд, J=8,7, 2,7 Гц), 7,96 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,53 (1H, c), 8,60 (1H, c).

Приклад 223

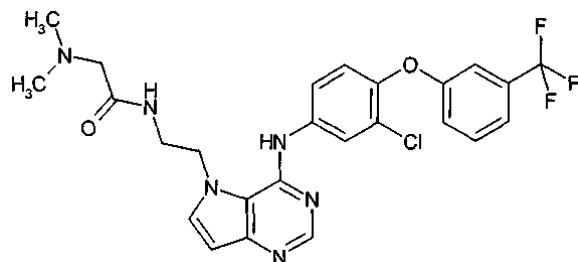


Одержання N-{2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етил]-N-етил-3-гідрокси-3-метилбутанаміду

Вказану в заголовку сполуку (106 мг) одержували як безбарвні кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 155 (iv) використовуючи N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл]-5-[2-(етиламіно)етил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну дигідрохлорид (150 мг), 3-гідрокси-3-метилмасляну кислоту (64,6 мг), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (157 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (125 мг), триетиламін (0,38 мл) і N,N-диметилформамід (5,0 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,29 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,34 (6H, c), 2,56 (2H, c), 3,47 (2H, к, J=7,2 Гц), 3,65-3,75 (2H, м), 4,42-4,52 (3H, м), 6,62 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,08 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,10-7,15 (1H, м), 7,20 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,24-7,33 (2H, м), 7,39-7,46 (1H, м), 7,72 (1H, дд, J=8,7, 2,4 Гц), 8,03 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,50 (1H, c), 8,81 (1H, c).

Приклад 224

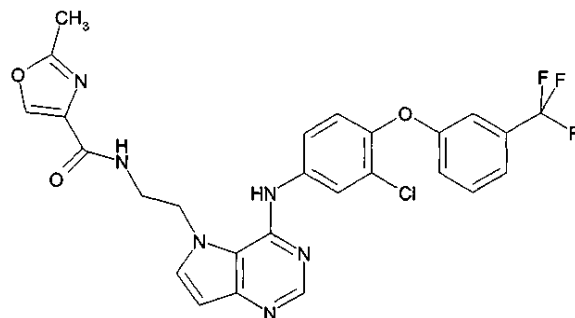


Одержання N-{2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етил]-2-(диметиламіно)ацетаміду

Вказану в заголовку сполуку (84 мг) одержували як безбарвні кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 155 (iv) використовуючи 5-(2-аміноетил)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну дигідрохлорид (150 мг), N,N-диметилгліцин (59,4 мг), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (166 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (132 мг), триетиламін (0,40 мл) і N,N-диметилформамід (5,0 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,29 (6H, c), 3,05 (2H, c), 3,58-3,70 (2H, м), 4,45-4,54 (2H, м), 6,63 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,08 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,10-7,15 (1H, м), 7,20 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,23-7,34 (2H, м), 7,36-7,45 (1H, м), 7,70-7,79 (2H, м), 8,10 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,52 (1H, c), 8,63 (1H, c).

Приклад 225

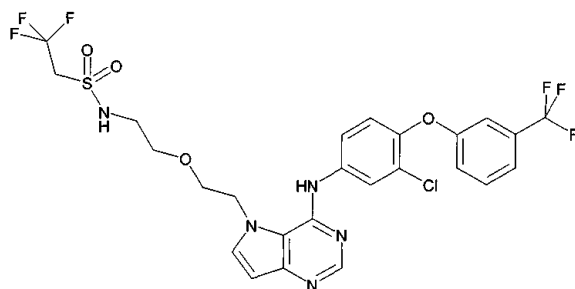


Одержання N-{2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етил]-2-метил-1,3-оксазол-4-карбоксаміду

Вказану в заголовку сполуку (112,1 мг) одержували як безбарвні кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 155 (iv) використовуючи 5-(2-аміноетил)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну дигідрохлорид (210 мг), 2-метил-1,3-оксазол-4-карбонову кислоту (210 мг), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (560 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (100 мг), триетиламін (2,0 мл) і тетрагідрофуран (10 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,41 (3H, c), 3,56 (2H, м), 4,67 (2H, м), 6,53 (1H, д, J=3 Гц), 7,21-7,91 (8H, м), 8,30 (1H, c), 8,42 (2H, м), 8,87 (1H, ш c).

Приклад 226



Одержання N-{2-[2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етокси)етил]-2,2-трифторетансульфонаміду

(i) Одержання 2-(2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етокси)етил)-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діону

Вказану в заголовку сполуку (5,20 г) одержували за реакцією подібною описаній в Прикладі 172 (i) використовуючи 2-[2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етокси)етанол (4,00 г), тетрагідрофуран (25 мл), триетиламін (13,0 мл),

метансульфонілхлорид (7,25 мл), фталімід калію (4,51 г), тетрагідрофуран (60 мл) і N,N-диметилформамід (50 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 3,69 (4H, c), 3,83 (2H, м), 4,61 (2H, м), 6,33 (1H, м), 7,13-7,23 (3H, м), 7,42-7,95 (9H, м), 8,24 (1H, c), 8,75 (1H, c).

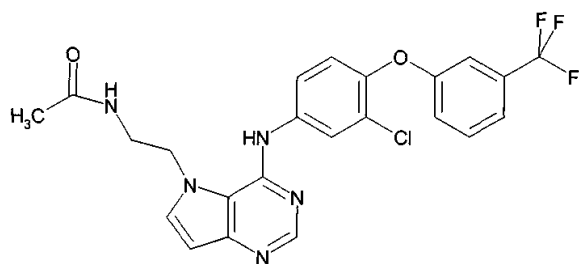
(ii) Одержання N-(2-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етокси}етил)-2,2,2-трифторетансульфонамід

2-(2-{2-[4-({3-Хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-с]піримідин-5-іл]етокси}етил)-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діон (100 мг) розчиняли в етанолі (2,0 мл), додавали моногідрат гідразину (0,45 мл) і суміш перемішували протягом 1 г. До реакційної суміші додавали насичений водний гідрокарбонат натрію при охолодженні льодом, і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над сульфатом магнію і концентрували, залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (елюент, етилацетат:метанол=100:0→етилацетат:метанол=95:5).

Одержане масло розчиняли в тетрагідрофурані (5,0 мл). Додавали N-метилморфолін (2,0 мл), по краплям при охолодженні льодом додавали 2,2,2-трифторетансульфонілхлорид (0,10 мл) і суміш перемішували протягом 1 г. При охолодженні льодом, додавали насичений водний гідрокарбонат натрію і суміш екстрагували дихлорметаном. Екстракт сушили над сульфатом магнію і концентрували, залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, етилацетат:метанол=100:0→етилацетат:метанол=80:20). Кристалізування з діетиловий етер/етилацетат давало вказану в заголовку сполуку (36,0 мг) як кристали.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 3,10 (2H, м), 3,47 (2H, м), 3,79 (2H, м), 4,30 (2H, м), 4,68 (2H, м), 6,52 (1H, м), 7,20-8,02 (9H, м), 8,35 (1H, c), 8,79 (1H, c).

Приклад 227



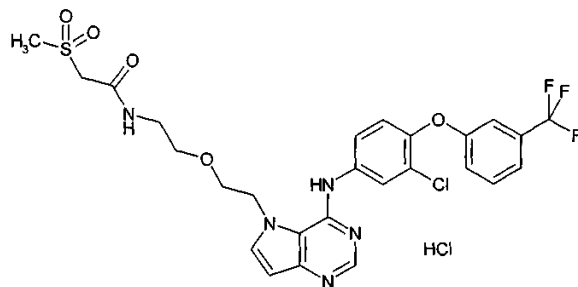
Одержання N-(2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил]ацетаміду

Вказану в заголовку сполуку (62,1 мг) одержували як безбарвні кристали за реакцією подібної описаній в Прикладі 155 (iv) використовуючи 5-(2-аміноетил)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлорид (270 мг), оцтову кислоту (0,20 мл), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (500 мг), моногі-

драт 1-гідроксибензотриазолу (100 мг), триетиламін (2,0 мл) і тетрагідрофуран (10 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,79 (3H, c), 3,37 (2H, м), 4,51 (2H, м), 6,51 (1H, д, J=3 Гц), 7,20-7,81 (7H, м), 8,06 (1H, м), 8,26 (1H, м), 8,34 (1H, c), 8,81 (1H, c).

Приклад 228



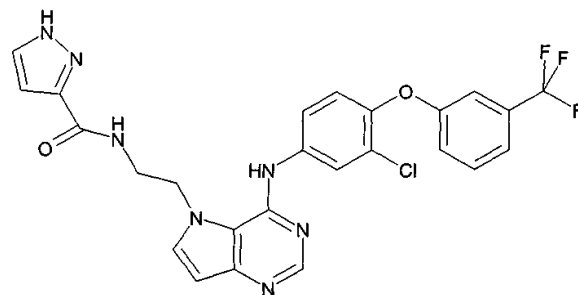
Одержання N-(2-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етокси}етил)-2-(метилсульфоніл)ацетаміду гідрохлориду

2-(2-{2-[4-({3-Хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етокси}етил)-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діон (600 мг) розчиняли в етанолі (30 мл), додавали моногідрат гідразину (8,0 мл) і суміш перемішували протягом 1 г. До реакційної суміші додавали насичений водний гідрокарбонат натрію при охолодженні льодом і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над сульфатом магнію і концентрували, залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (елюент, етилацетат:метанол=100:0→етилацетат:метанол=95:5).

Вказану в заголовку сполуку (312 мг) одержували як безбарвні кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 155 (iv) використовуючи одержане масло, 2-(метилсульфоніл)оцтову кислоту (500 мг), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (1,50 г), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (200 мг), триетиламін (2,0 мл) і тетрагідрофуран (20 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 3,06 (3H, c), 3,16-3,47 (4H, м), 3,81 (2H, м), 3,98 (2H, c), 4,86 (2H, c), 6,70 (1H, м), 7,25 - 7,68 (6H, м), 7,97-8,01 (2H, м), 8,44 (1H, м), 8,75 (1H, c), 9,90 (1H, c).

Приклад 229

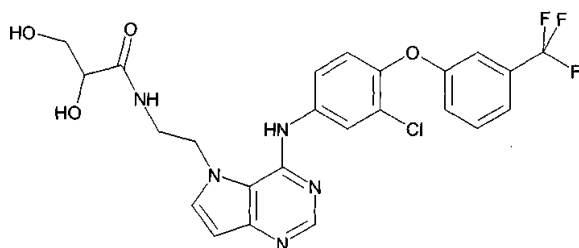


Одержання N-(2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил]-1H-піразол-3-карбоксаміду

Вказану в заголовку сполуку (67,0 мг) одержували як безбарвні кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 155 (iv) використовуючи 5-(2-аміноетил)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлорид (250 мг), 1Н-піразол-3-карбонову кислоту (210 мг), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (500 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (100 мг), триетиламін (2,0 мл) і тетрагідрофуран (15 мл).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 3,58 (2Н, м), 4,64 (2Н, м), 6,49 (1Н, м), 6,57 (1Н, с), 7,21-7,79 (8Н, м), 8,01 (1Н, с), 8,33 (1Н, с), 8,49 (1Н, м), 8,77 (1Н, с), 13,25 (1Н, с).

Приклад 230

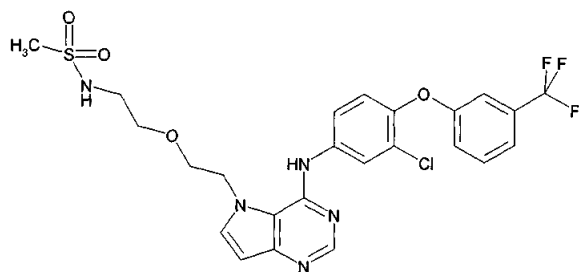


Одержання (2R)-N-(2-{4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл}етил)-2,3-дигідроксипропанаміду

Вказану в заголовку сполуку (197,3 мг) одержували як безбарвні кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 155 (iv) використовуючи 5-(2-аміноетил)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлорид (350 мг), (2R)-2,3-дигідроксипропанову кислоту (400 мг), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (2,70 г), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (1,0 г), триетиламін (2,0 мл) і тетрагідрофуран (10 мл).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 3,33-3,58 (4Н, м), 3,87 (1Н, м), 4,53 (2Н, м), 4,69 (1Н, м), 5,62 (1Н, д, J=5 Гц), 6,48 (1Н, д, J=3 Гц), 7,20-7,81 (7Н, м), 8,05 (1Н, д, J=2 Гц), 8,14 (1Н, м), 8,34 (1Н, с), 8,77 (1Н, с).

Приклад 231



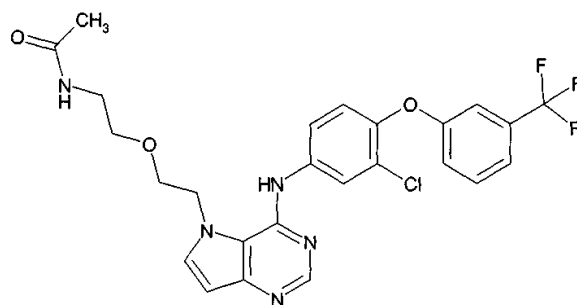
Одержання N-(2-{2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етокси}етил)метансульфонаміду

Вказану в заголовку сполуку (18,2 мг) одержували як безбарвні кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 226 (ii) використовуючи 2-(2-[4-((3-хлор-4-[3-

(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етокси}етил)-1Н-ізоіндол-1,3(2Н)-діон (200 мг), моногідрат гідазину (1,50 мл), метансульфонілхлорид (0,70 мл), N-метилморфолін (1,20 мл), етанол (7,0 мл) і тетрагідрофуран (10 мл).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,78 (3Н, с), 3,04 (2Н, м), 3,48 (2Н, м), 3,79 (2Н, м), 4,68 (2Н, м), 6,52 (1Н, д, J=3 Гц), 7,03-7,70 (8Н, м), 8,02 (1Н, с), 8,35 (1Н, с), 8,81 (1Н, с).

Приклад 232



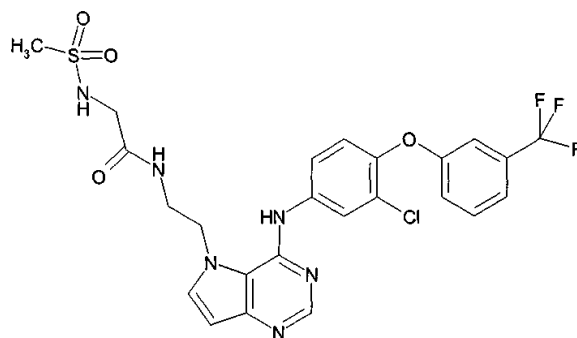
Одержання N-(2-{2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етокси}етил)ацетаміду

2-(2-{2-[4-((3-Хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етокси}етил)-1Н-ізоіндол-1,3(2Н)-діон (200 мг) розчиняли в етанолі (5,0 мл), додавали моногідрат гідазину (3,0 мл) і суміш перемішували протягом 1 г. До реакційної суміші додавали насичений водний гідрокарбонат натрію при охолодженні льодом і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над сульфатом магнію і концентрували, залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (елюент, етилацетат:метанол=100:0→етилацетат:метанол=95:5).

Вказану в заголовку сполуку (146,0 мг) одержували як безбарвні кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 180 використовуючи одержане масло, оцтовий ангідрид (1,0 мл), N-метилморфолін (1,0 мл) і тетрагідрофуран (5,0 мл).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,69 (3Н, с), 3,12 (2Н, м), 3,44 (2Н, м), 3,79 (2Н, м), 4,66 (2Н, м), 6,52 (1Н, д, J=3 Гц), 7,20-7,78 (8Н, м), 8,00 (1Н, с), 8,36 (1Н, с), 8,85 (1Н, с).

Приклад 233

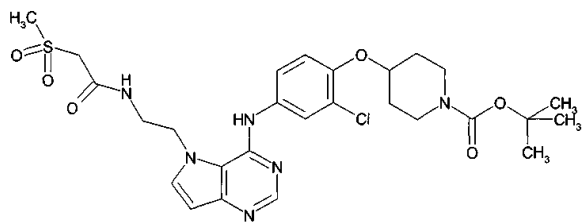


Одержання N-[2-{4-[(3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етил]-N2-(метилсульфоніл)гліцинамиду

Використовуючи 5-(2-аміноетил)-N-(3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну дигідрохлорид (450 мг), N-(трет-бутоксикарбоніл)гліцин (500 мг), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (960 мг), моногідрат 1-гідроксibenзотриазолу (300 мг), триетиламін (4,0 мл) і тетрагідрофуран (25 мл), реакцію проводили за методикою подібною описаній в Прикладі 155 (iv). Одержану сполуку розчиняли в метанолі (5,0 мл), додавали 4N хлорводнева кислота/етилацетат (8 мл) і суміш перемішували протягом 5 г. Додавали 8N водний розчин гідроксиду натрію (8 мл) і воду (10 мл) і суміш екстрагували дихлорметаном. Екстракт сушили над сульфатом магнію і концентрували, залишок розчиняли в тетрагідрофурані (5,0 мл). Додавали N-метилморфолін (1,0 мл), по краплям при охолодженні льодом додавали метансульфонілхлорид (0,70 мл) і суміш перемішували протягом 1 г. При охолодженні льодом додавали насичений водний гідрокарбонат натрію і суміш екстрагували дихлорметаном. Екстракт сушили над сульфатом магнію і концентрували, залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, етилацетат:метанол=100:0→етилацетат:метанол=80:20), кристалізували з діетиловий етер/етилацетат одержуючи вказану в заголовку сполуку (47,9 мг) як кристали.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 2,89 (3H, c), 3,46 (2H, m), 3,58 (2H, m), 4,54 (2H, m), 6,51 (1H, d, J=3 Гц), 7,20-7,78 (8H, m), 8,02 (1H, c), 8,27 (1H, m), 8,36 (1H, c), 8,77 (1H, c).

Приклад 234



Одержання трет-бутил 4-(2-хлор-4-[[5-(2-((метилсульфоніл)ацетил)аміно)етил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-іл]аміно)фенокси)піперидин-1-карбоксилату

(i) Одержання N-[2-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етил]-2-(метилсульфоніл)ацетаміду

трет-Бутил [2-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етил]карбамат (300 мг) розчиняли в трифтороцтовій кислоті (5,0 мл), суміш перемішували протягом 15 хв. Додавали толуол (5 мл), розчинник упарювали і залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (елюент, етилацетат:метанол=100:0→етилацетат:метанол=75:25). Вказану в заголовку сполуку (64,0 мг) одержували як безбарвні кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 155 (iv) використовуючи одержану

не масло, гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (2,50 г), триетиламін (2,0 мл), 2-(метилсульфоніл)оцтову кислоту (180 мг) і тетрагідрофуран (10 мл).

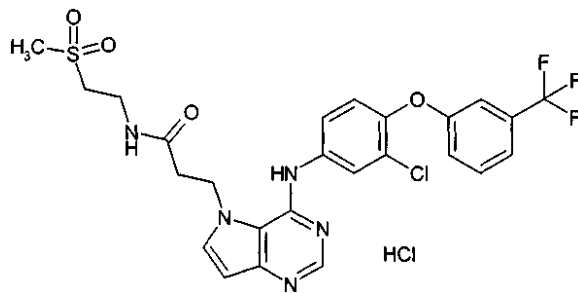
¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 3,07 (3H, c), 3,57 (2H, m), 4,00 (2H, c), 4,57 (2H, m), 6,74 (1H, d, J=3 Гц), 7,92 (1H, d, J=3 Гц), 8,49 (1H, m), 8,63 (1H, c).

(ii) Одержання трет-бутил 4-(2-хлор-4-[[5-(2-((метилсульфоніл)ацетил)аміно)етил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-іл]аміно)фенокси)піперидин-1-карбоксилату

Вказану в заголовку сполуку (24,0 мг) одержували як безбарвні кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 155 (ii) використовуючи N-[2-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етил]-2-(метилсульфоніл)ацетамід (60,0 мг) і трет-бутил 4-(4-аміно-2-хлорфенокси)піперидин-1-карбоксилат (160 мг).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 1,41 (9H, c), 1,50-1,70 (2H, m), 1,81-1,95 (2H, m), 3,10 (3H, c), 3,22-3,60 (6H, m), 4,04 (2H, c), 4,45-4,65 (3H, m), 6,47 (1H, d, J=3 Гц), 7,23 (1H, d, J=9 Гц), 7,55-7,58 (2H, m), 7,75 (1H, d, J=3 Гц), 8,27 (1H, c), 8,48 (1H, c), 8,66 (1H, m).

Приклад 235



Одержання

3-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]-N-[2-(метилсульфоніл)етил]пропанаміду гідрохлориду

(i) Одержання етил 3-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)пропаноату

4-Хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин (303 мг) розчиняли в N,N-диметилформаміді (9 мл), послідовно додавали етилакрилат (0,3 мл) і карбонат калію (538 мг), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 7,5 г. Додавали етилакрилат (0,2 мл) і суміш перемішували протягом 16 г. Додавали ще етилакрилат (0,3 мл) і карбонат калію (526 мг) і суміш перемішували протягом 6 г. Реакційну суміш обробляли насиченим водним розчином хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=66:34→20:80) одержуючи вказану в заголовку сполуку (404 мг) як безбарвне масло.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,22 (3H, t, J=7,1 Гц), 2,92 (2H, t, J=6,3 Гц), 4,13 (2H, q, J=7,1 Гц), 4,80 (2H, t, J=6,3 Гц), 6,70 (1H, d, J=3,3 Гц), 7,61 (1H, d, J=3,3 Гц), 8,71 (1H, c).

315

(ii) Одержання етил 3-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]пропаноату

Вказану в заголовку сполуку (687 мг) одержували як блідо-жовте масло за реакцією подібною описаній в Прикладі 201 (iii) використовуючи етил 3-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)пропаноат (404 мг), ізопропіловий спирт (10 мл) і 3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]анілін (555 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,26 (3H, т, J=7 Гц), 2,99-3,10 (2H, м), 4,24 (2H, к, J=7 Гц), 4,53-4,65 (2H, м), 6,69 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,06-7,17 (2H, м), 7,18-7,24 (1H, м), 7,27-7,35 (2H, м), 7,43 (1H, т, J=7,9 Гц), 7,65 (1H, дд, J=8,8 Гц, 2,6 Гц), 7,92 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,54 (1H, с), 9,14 (1H, с).

(iii) Одержання 3-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]пропанової кислоти

Вказану в заголовку сполуку (595 мг) одержували як блідо-жовтий порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 202 (ii) використовуючи змішаний розчинник етил 3-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]пропаноат (683 мг), 1N водний розчин гідроксиду натрію (2 мл) і тетрагідрофуран (6 мл)/етанол (6 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 2,84 (2H, т, J=6,4 Гц), 4,69 (2H, т, J=6,4 Гц), 6,52 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,14-7,29 (2H, м), 7,32 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,47 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,56-7,80 (3H, м), 7,94 (1H, с), 8,35 (1H, с), 9,10 (1H, с), 12,72 (1H, с).

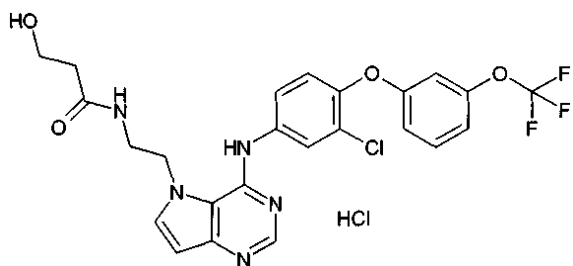
(iv) Одержання 3-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]-N-[2-(метилсульфоніл)етил]пропанаміду гідрохлориду

3-[4-((3-Хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]-N-[2-(метилсульфоніл)етил]пропанамід (140 мг) одержували за реакцією подібною описаній в Прикладі 202 (iii) використовуючи 3-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]пропанову кислоту (199 мг), 2-(метилсульфоніл)етанамін (106 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (84,7 мг), N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид (128,6 мг), триетиламін (0,1 мл) і N,N-диметилформамід (2 мл). Одержаний 3-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]-N-[2-(метилсульфоніл)етил]пропанамід розчиняли в етилацетаті (2 мл), додавали 4N хлорводнева кислота-етилацетат (0,1 мл), осад збирали фільтруванням і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (119 мг) як білий порошок.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 2,82-2,90 (2H, м), 2,91 (3H, с), 3,18 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,40-3,51 (2H, м), 4,72-4,83 (2H, м), 6,70 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,23-7,32 (2H, м), 7,41 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,52 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,66 (1H, т, J=7,7 Гц), 7,74 (1H, дд, J=8,8 Гц, 2,5 Гц), 8,01-8,08 (2H, м), 8,67 (1H, т, J=5,6 Гц), 8,76 (1H, с), 10,80 (1H, с).

Приклад 236

91508



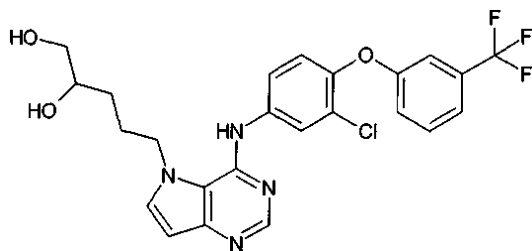
Одержання

N-{2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етил}-3-гідроксипропанаміду гідрохлориду

N-{2-[4-((3-Хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етил}-3-гідроксипропанамід одержували за реакцією подібною описаній в Прикладі 202 (iii) використовуючи 5-(2-аміноетил)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл}-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну дигідрохлорид (303 мг), 3,6М водний розчин (0,25 мл) 3-гідроксипропанової кислоти, моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (231 мг), N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид (322 мг), триетиламін (0,8 мл) і N,N-диметилформамід (3 мл). Одержаний N-{2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етил}-3-гідроксипропанамід розчиняли в етилацетаті (2 мл), додавали 4N хлорводнева кислота-етилацетат (0,1 мл) і одержаний продукт кристалізували з етилацетату одержуючи вказану в заголовку сполуку (80,9 мг) як білі кристали.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 2,21 (2H, т, J=6,5 Гц), 3,39-3,51 (2H, м), 3,54 (2H, т, J=6,5 Гц), 4,67 (2H, т, J=7,0 Гц), 6,68 (1H, т, J=3,0 Гц), 6,94-7,04 (2H, м), 7,16 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,36 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,54 (1H, т, J=8,3 Гц), 7,72 (1H, дд, J=8,8 Гц, 2,6 Гц), 7,93-8,04 (2H, м), 8,36 (1H, т, J=5,8 Гц), 8,74 (1H, с), 10,23 (1H, с).

Приклад 237



Одержання

5-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]пентан-1,2-діолу

(i) Одержання 3-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)пропан-1-олу

Пентан-1,2,5-тріол (5,00 г) розчиняли в ацетоні (150 мл), додавали 2,2-диметоксипропан (10,5 мл) і 4-метилбензолсульфонову кислоту (794 мг), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікаге-

317

лі (елюент, гексан:етилацетат=80:20→50:50) одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,79 г) як безбарвне масло.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,37 (3H, c), 1,42 (3H, c), 1,57-1,77 (4H, м), 2,05 (1H, ш c), 3,53 (1H, т, J=7,3 Гц), 3,60-3,77 (2H, м), 4,00-4,21 (2H, м).

(ii) Одержання 3-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)пропіл метансульфонату

Вказану в заголовку сполуку (2,13 г) одержували як безбарвне масло за реакцією подібною описаній в Прикладі 203 (ii) використовуючи 3-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)пропан-1-ол (2,30 г), метансульфонілхлорид (0,8 мл), триетиламін (3,0 мл) і етилацетат (50 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,35 (3H, c), 1,41 (3H, c), 1,62-1,73 (2H, м), 1,75-2,02 (2H, м), 3,02 (3H, м), 3,50-3,57 (1H, м), 4,02-4,17 (2H, м), 4,21-4,36 (2H, м).

(iii) Одержання 4-хлор-5-[3-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)пропіл]-5Н-піроло[3,2-d]піримідину

Вказану в заголовку сполуку (176 мг) одержували як білий порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 201 (ii) використовуючи 4-хлор-5Н-піроло[3,2-d]піримідин (151 мг), 3-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)пропіл метансульфонат (319 мг), карбонат цезію (574 мг) і N,N-диметилформамід (1,5 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,34 (3H, c), 1,40 (3H, c), 1,53-1,73 (2H, м), 1,80-2,13 (2H, м), 3,47-3,53 (1H, м), 3,97-4,18 (2H, м), 4,41-4,70 (2H, м), 6,72 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,51 (1H, д, J=3,3 Гц), 8,70 (1H, c).

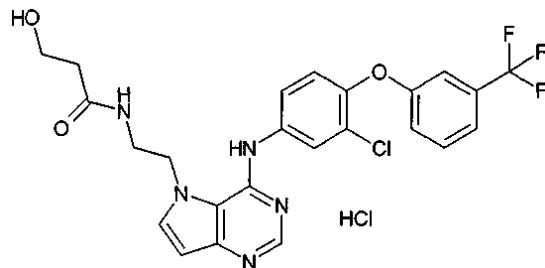
(iv) Одержання 5-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]пентан-1,2-діолу

Неочищений продукт одержували за реакцією подібною описаній в Прикладі 201 (iii) використовуючи 4-хлор-5-[3-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)пропіл]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин (171 мг), 3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]анілін (195 мг) і ізопропіловий спирт (3,5 мл). Неочищений продукт розчиняли в метанолі (1 мл), додавали 1N хлорводневу кислоту (0,5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 г. Реакційну суміш обробляли 1N водним розчином гідроксиду натрію, екстрагували етилацетатом, промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, етилацетат:метанол=100:0→95:5) одержуючи вказану в заголовку сполуку (179 мг) як білі кристали.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,03-1,41 (2H, м), 1,61-1,93 (2H, м), 3,08-3,28 (2H, м), 3,28-3,43 (1H, м), 4,44 (1H, т, J=5,5 Гц), 4,47-4,59 (3H, м), 6,49 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,17-7,27 (2H, м), 7,30 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,47 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,57-7,74 (3H, м), 7,97 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,34 (1H, c), 8,61 (1H, c).

Приклад 238

91508



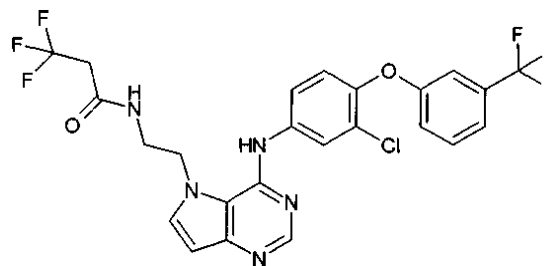
318

Одержання N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-3-гідроксипропанамід гідрохлориду

N-{2-[4-({3-Хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-3-гідроксипропанамід одержували за реакцією подібною описаній в Прикладі 202 (iii) використовуючи 5-(2-аміноетил)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлорид (300 мг), 3,6 М водний розчин (0,25 мл) 3-гідроксипропанової кислоти, моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (231 мг), N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N-етилкарбодііміду гідрохлорид (330 мг), триетиламін (0,8 мл) і N,N-диметилформамід (3 мл). Одержаний N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-3-гідроксипропанамід розчиняли в етилацетаті (2 мл) і додавали 4N хлорводневу кислоту етилацетат (0,1 мл). Одержаний продукт перекристалізували з етилацетату одержуючи вказану в заголовку сполуку (63,1 мг) як білий порошок.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 2,22 (2H, т, J=6,5 Гц), 3,39-3,52 (2H, м), 3,55 (2H, т, J=6,5 Гц), 4,65 (2H, т, J=6,7 Гц), 6,67 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,24-7,32 (2H, м), 7,37 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,53 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,66 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,72 (1H, дд, J=8,8 Гц, 2,5 Гц), 7,96-8,01 (2H, м), 8,34 (1H, т, J=5,8 Гц), 8,74 (1H, c), 10,17 (1H, c).

Приклад 239



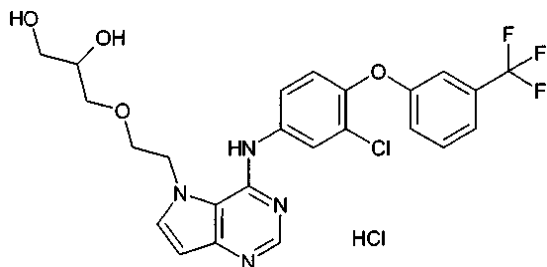
Одержання N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}-3,3,3-трифторпропанамід

Вказану в заголовку сполуку (64,0 мг) одержували як жовті кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 202 (iii) використовуючи 5-(2-аміноетил)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлорид (150 мг), 3,3,3-трифторпропанову кислоту (0,06 мл), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (142 мг), N-[3-

(диметиламіно)пропіл]-N-етилкарбодііміду гідроклорид (200 мг), триетиламін (0,4 мл) і N,N-диметилформамід (1,5 мл) і кристалізування з діізопропілового етеру.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 3,19 (2H, к, J=11,2 Гц) 3,43 (2H, м), 4,58 (2H, т, J=6,4 Гц), 6,52 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,18-7,26 (2H, м), 7,30 (1H, д, J=9 Гц), 7,47 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,57-7,67 (2H, м), 7,76 (1H, дд, J=9 Гц, 2,5 Гц), 8,00 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,36 (1H, с), 8,50 (1H, т, J=5,3 Гц), 8,72 (1H, с).

Приклад 240



Одержання 3-{2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етокси}пропан-1,2-діолу гідрохлориду

(i) Одержання трет-бутил {2-[(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метокси]етокси}диметилсилану

60% Гідрид натрію (890 мг) суспендували в N,N-диметилформаміді (60 мл), і суспензію охолоджували до 0°C. по краплям додавали (2,2-Диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метанол (2,3 мл) і суміш перемішували при 0°C протягом 1 г. До реакційної суміші додавали (2-брометокси)трет-бутилдиметилсилан (3 мл), і суміш перемішували при 0°C протягом 2 г. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=100:0→90:10) одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,04 г) як жовте масло.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0,06 (6H, с), 0,89 (9H, с), 1,36 (3H, с), 1,42 (3H, с), 3,47-3,63 (4H, м) 3,71-3,79 (3H, м), 4,06 (1H, дд, J=8,2 Гц, 6,3 Гц), 4,20-4,35 (1H, м).

(ii) Одержання 2-[(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метокси]етил метансульфонату

трет-Бутил{2-[(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метокси]етокси}диметилсилан (1,03 г) розчиняли в тетрагідрофурані (20 мл), додавали 1,0 М розчин (4 мл) фториду тетрабутиламонію в тетрагідрофурані і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті (20 мл), і піддавали реакції аналогічній описаній в Прикладі 203 (ii) використовуючи метансульфонілхлорид (0,3 мл) і триетиламін (2 мл)

одержуючи вказану в заголовку сполуку (857 мг) як жовте масло.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,36 (3H, с), 1,42 (3H, с), 3,07 (3H, с), 3,56 (1H, д, J=1,4 Гц), 3,58 (1H, д, J=1,9 Гц), 3,73 (1H, дд, J=8,3 Гц, 6,3 Гц), 3,77-3,82 (2H, м), 4,06 (1H, дд, J=8,3 Гц, 6,3 Гц), 4,24-4,33 (1H, м), 4,35-4,41 (2H, м).

(iii) Одержання 4-хлор-5-{2-[(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метокси]етил}-5Н-піроло[3,2-д]піримідину

Вказану в заголовку сполуку (298 мг) одержували як безбарвне масло за реакцією подібною описаній в Прикладі 201 (ii) використовуючи 4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин (152 мг), 2-[(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метокси]етил метансульфонат (327 мг), карбонат цезію (576 мг) і N,N-диметилформамід (1,5 мл).

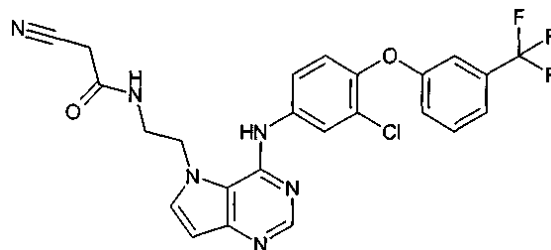
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,33 (3H, с), 1,38 (3H, с), 3,37-3,50 (2H, м), 3,59 (1H, дд, J=8,3 Гц, 6,6 Гц), 3,87 (2H, дт, J=5,1 Гц, 2,2 Гц), 3,96 (1H, дд, J=8,3 Гц, 6,6 Гц), 4,11-4,22 (1H, м), 4,66-4,72 (2H, м), 6,71 (1H, д, J=3 Гц), 7,57 (1H, д, J=3 Гц), 8,70 (1H, с).

(iv) Одержання 3-{2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етокси}пропан-1,2-діолу гідрохлориду

3-{2-[4-((3-Хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етокси}пропан-1,2-діол одержували за реакцією подібною описаній в Прикладі 237 (iv) використовуючи 4-хлор-5-{2-[(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метокси]етил}-5Н-піроло[3,2-д]піримідин (295 мг), 3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]анілін (359 мг) і ізопропіловий спирт (6 мл). Одержаний 3-{2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етокси}пропан-1,2-діол розчиняли в етилацетаті (6 мл), додавали 4N хлорводнева кислота-етилацетат (0,2 мл) і суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з етилацетату одержуючи вказану в заголовку сполуку (360 мг) як білий порошок.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 3,10-3,26 (2H, м), 3,31-3,42 (1H, м), 3,42-3,56 (2H, м), 3,78-3,89 (2H, м), 4,77-4,89 (2H, м), 6,71 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,22-7,31 (2H, м), 7,36 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,52 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,60-7,73 (2H, м), 7,96-8,06 (2H, м), 8,75 (1H, с), 9,96 (1H, с).

Приклад 241



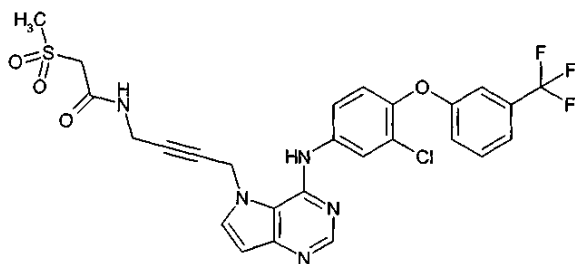
Одержання N-{2-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етил}-2-ціаноацетаміду

Вказану в заголовку сполуку (104 мг) одержували як жовтий порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 202 (iii) використовуючи 5-(2-

аміноетил)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлорид (201 мг), ціанооцтову кислоту (65,9 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (215 мг), N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N-етилкарбодііміду гідрохлорид (300 мг), триетиламін (0,55 мл) і N,N-диметилформамід (2,0 мл) і кристалізування з діізопропілового етеру.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 3,36-3,47 (2H, м), 3,56 (2H, с), 4,58 (2H, т, J=6,3 Гц), 6,52 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,18-7,28 (2H, м), 7,31 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,47 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,56-7,68 (2H, м), 7,73 (1H, дд, J=8,8 Гц, 2,5 Гц), 7,99 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,36 (1H, с), 8,44 (1H, т, J=5,8 Гц), 8,67 (1H, с).

Приклад 242



Одержання N-{4-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]бут-2-ин-1-іл]-2-(метилсульфоніл)ацетаміду

(i) Одержання трет-бутил (4-хлорбут-2-ин-1-іл)карбамату

4-Хлорбут-2-ин-1-аміну гідрохлорид (10,5 г) розчиняли в змішаному розчиннику вода (200 мл)/метанол (40 мл), додавали ди-трет-бутилдикарбонат (19 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. В цьому випадку, реакційний розчин доводили до pH 10-11 4N водним розчином гідроксиду натрію. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=100:0→80:20) одержуючи вказану в заголовку сполуку (14,5 г) як блідо-жовте масло.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, с), 3,89-4,06 (2H, м), 4,14 (2H, т, J=2,1 Гц), 4,71 (1H, ш с).

(ii) Одержання трет-бутил [4-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)бут-2-ин-1-іл]карбамату

Суміш 4-хлор-5Н-піроло[3,2-d]піримідину (1,51 г), трет-бутил (4-хлорбут-2-ин-1-іл)карбамату (2,60 г), карбонату цезію (4,80 г) і N,N-диметилформаміду (15 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолем, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, гексан:етилацетат=80:20→33:67) одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,61 г) як оранжеве масло.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, с), 3,87-4,05 (2H, м), 4,71 (1H, с), 5,29 (2H, т, J=2,1 Гц), 6,76 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,70 (1H, д, J=3,3 Гц), 8,72 (1H, с).

(iii) Одержання трет-бутил {4-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]бут-2-ин-1-іл]карбамату

Вказану в заголовку сполуку (1,86 г) одержували як безбарвний порошок за реакцією подібного описаній в Прикладі 201 (iii) використовуючи трет-бутил [4-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)бут-2-ин-1-іл]карбамат (1,32 г), 3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]анілін (1,43 г) і ізопропіловий спирт (25 мл) і кристалізування з гексан/діізопропіловий етер.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,39 (9H, с), 4,03-4,08 (2H, м), 4,80 (1H, ш с), 5,08 (2H, т, J=2,1 Гц), 6,60 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,09 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,10-7,15 (1H, м), 7,18-7,23 (2H, м), 7,33 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,43 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,51 (1H, дд, J=8,8 Гц, 2,5 Гц), 7,68 (1H, с), 7,97 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,56 (1H, с).

(iv) Одержання 5-(4-амінобут-2-ин-1-іл)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду трет-Бутил {4-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]бут-2-ин-1-іл]карбамат

(1,90 г) розчиняли в тетрагідрофурані (35 мл), додавали 2N хлорводневу кислоту (18 мл) і суміш перемішували при 60°C протягом 16 г. До реакційної суміші додавали етанол і суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з етилацетату одержуючи вказану в заголовку сполуку (802 мг) як білий порошок.

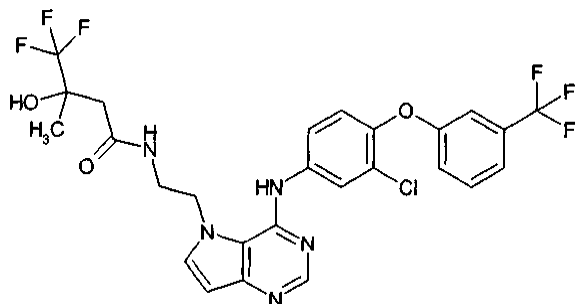
¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 3,71-3,84 (2H, м), 5,97 (2H, с), 6,74 (1H, д, J=3 Гц), 7,23-7,32 (2H, м), 7,36 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,52 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,66 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,76 (1H, дд, J=8,8 Гц, 2,5 Гц), 8,05 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,21 (1H, д, J=3 Гц), 8,42-8,60 (3H, м), 8,76 (1H, с), 10,49 (1H, с).

(v) Одержання N-{4-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]бут-2-ин-1-іл]-2-(метилсульфоніл)ацетаміду

Вказану в заголовку сполуку (55,8 мг) одержували як блідо-жовтий порошок за реакцією подібного описаній в Прикладі 202 (iii) використовуючи 5-(4-амінобут-2-ин-1-іл)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлорид (204 мг), метансульфонілоцтову кислоту (102 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (204 мг), N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N-етилкарбодііміду гідрохлорид (287 мг), триетиламін (0,5 мл) і N,N-диметилформамід (2 мл) і кристалізування з діізопропіловий етер/етилацетат.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 3,07 (3H, с), 3,92-4,00 (2H, м), 4,02 (2H, с), 5,50 (2H, с), 6,55 (1H, д, J=3 Гц), 7,18-7,28 (2H, м), 7,32 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,48 (1H, д, J=7,1 Гц), 7,57-7,70 (2H, м), 7,76 (1H, д, J=3 Гц), 8,02 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,39 (1H, с), 8,62 (1H, с), 8,77 (1H, т, J=5,5 Гц).

Приклад 243

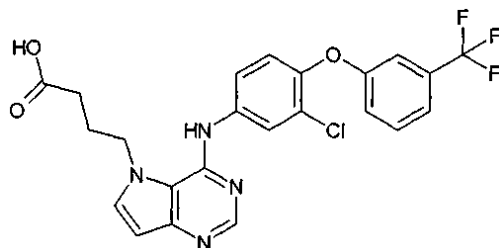


Одержання N-(2-((4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси)феніл]аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етил)-4,4,4-трифтор-3-гідрокси-3-метилбутанаміду

Вказану в заголовку сполуку (104 мг) одержували як білі кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 202 (iii) використовуючи 5-(2-аміноетил)-N-(3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну дигідрохлорид (201 мг), 4,4,4-трифтор-3-гідрокси-3-метилбутанову кислоту (131 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (159 мг), N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N-етилкарбодііміду гідрохлорид (372 мг), триетиламін (0,55 мл) і тетрагідрофуран (2 мл) і кристалізування з діізопропіловий етер/етилацетат.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,36 (3H, c), 2,26-2,48 (2H, м), 3,36-3,56 (2H, м), 4,53 (2H, т, J=6,7 Гц), 6,18 (1H, c), 6,51 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,15-7,26 (2H, м), 7,30 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,47 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,56-7,72 (2H, м), 7,81 (1H, дд, J=8,8 Гц, 2,5 Гц), 8,04 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,35 (1H, c), 8,42 (1H, т, J=5,9 Гц), 8,83 (1H, c).

Приклад 244



Одержання 4-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл]аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)бутанової кислоти

(i) Одержання етил 4-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл]аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)бутаноату

Вказану в заголовку сполуку (1,70 г) одержували як жовте масло за реакцією подібною описаній в Прикладі 201 (ii) використовуючи 4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин (1,01 г), етил 4-бромбутаноат (1,2 мл), карбонат цезію (3,23 г) і N,N-диметилформамід (10 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,25 (3H, т, J=7 Гц), 2,09-2,44 (4H, м), 4,13 (2H, к, J=7 Гц), 4,56 (2H, т, J=7,0 Гц), 6,73 (1H, д, J=3 Гц), 7,50 (1H, д, J=3 Гц), 8,71 (1H, c).

(ii) Одержання етил 4-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл]аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)бутаноату

Вказану в заголовку сполуку (2,69 г) одержували як жовту тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 201 (iii) використовуючи етил 4-[4-((3-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)бутаноат (1,70 г), 3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]анілін (2,19 г) і ізопропіловий спирт (35 мл).

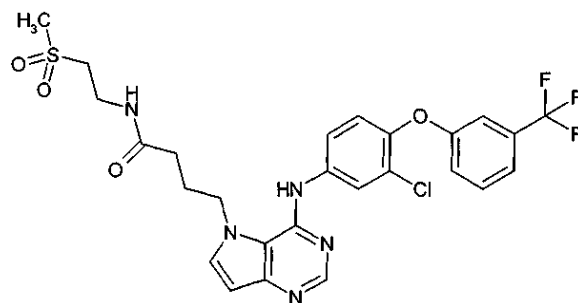
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,31 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,12-2,27 (2H, м), 2,50-2,61 (2H, м), 4,24 (2H, к, J=7,2 Гц), 4,34-4,48 (2H, м), 6,60 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,08 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,11-7,17 (1H, м), 7,19-7,25 (2H, м), 7,32 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,43 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,82 (1H, дд, J=8,8 Гц, 2,6 Гц), 8,00 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,16 (1H, c), 8,52 (1H, c).

(iii) Одержання 4-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл]аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)бутанової кислоти

Вказану в заголовку сполуку (2,02 г) одержували як білу тверду речовину за реакцією подібною описаній в Прикладі 202 (ii) використовуючи етил 4-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл]аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)бутаноат (2,69 г), 1N водний розчин гідроксиду натрію (7 мл) і змішаний розчинник тетрагідрофуран (20 мл)/етанол (20 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,87-2,00 (2H, м), 2,20 (2H, т, J=6,9 Гц), 4,52 (2H, т, J=7,6 Гц), 6,50 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,17-7,28 (2H, м), 7,30 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,47 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,57-7,76 (3H, м), 7,99 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,34 (1H, c), 8,61 (1H, c), 12,33 (1H, c).

Приклад 245



Одержання 4-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл]аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)-N-[2-(метилсульфоніл)етил]бутанаміду

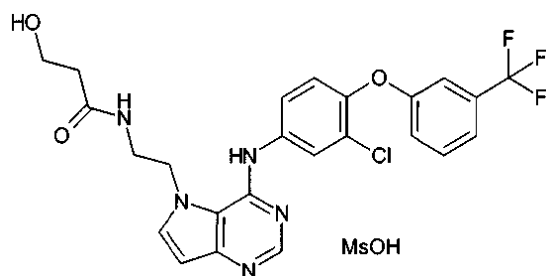
Вказану в заголовку сполуку (142 мг) одержували як білі кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 202 (iii) використовуючи 4-[4-((3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл]аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)бутанову кислоту (250 мг), 2-(метилсульфоніл)етанамін (128 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (114 мг), N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N-етилкарбодііміду гідрохлорид (492 мг), триетиламін (0,15 мл) і змішаний розчинник тетрагідрофуран (1,5 мл)/N,N-диметилформамід (1,5 мл) і кристалізування з етилацетату.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,90-2,03 (2H, м), 2,08-2,19 (2H, м), 2,97 (3H, c), 3,20-3,30 (2H, м), 3,40-3,52 (2H, м), 4,49 (2H, т, J=7,2 Гц), 6,50 (1H, д, J=3 Гц), 7,17-7,24 (1H, м), 7,24-7,27 (1H, м), 7,30 (1H, д, J=9 Гц), 7,47 (1H, д, J=8 Гц), 7,62 (1H, т, J=8 Гц), 7,67 (1H, д, J=3 Гц), 7,82 (1H, дд, J=9 Гц, 2,5 Гц),

325

8,09 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,29 (1H, т, J=5,6 Гц), 8,34 (1H, с), 8,79 (1H, с).

Приклад 246

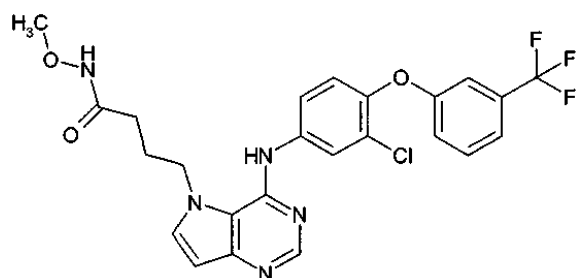


Одержання N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етил}-3-гідроксипропанаміду метансульфонату

N-{2-[4-({3-Хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етил}-3-гідроксипропанамід одержували за реакцією подібною описаній в Прикладі 202 (iii) використовуючи 5-(2-аміноетил)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну дигідрохлорид (3,50 г), 3,6 М водний розчин (5,6 мл) 3-гідроксипропанової кислоти, моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (4,56 г), N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N-етилкарбодііміду гідрохлорид (10,1 г), триетиламін (10 мл) і змішаний розчинник тетрагідрофуран (17 мл)/N,N-диметилформамід (17 мл). Одержаний N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етил}-3-гідроксипропанамід розчиняли в етилацетаті (50 мл), додавали метансульфонову кислоту (0,155 мл) і суміш перемішували протягом 2 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і перекристалізували з етилацетату одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,04 г) як білі кристали.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 2,22 (2H, т, J=6,3 Гц), 2,31 (3H, с), 3,41-3,51 (4H, м), 3,56 (2H, т, J=6,5 Гц), 6,67 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,25-7,32 (2H, м), 7,37 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,50-7,56 (1H, м), 7,62-7,74 (2H, м), 7,98 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,33 (1H, т, J=5,5 Гц), 8,75 (1H, с), 10,11 (1H, с).

Приклад 247



Одержання 4-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]-N-метоксибутанаміду

Вказану в заголовку сполуку (98,1 мг) одержували як білі кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 202 (iii) використовуючи 4-[4-({3-

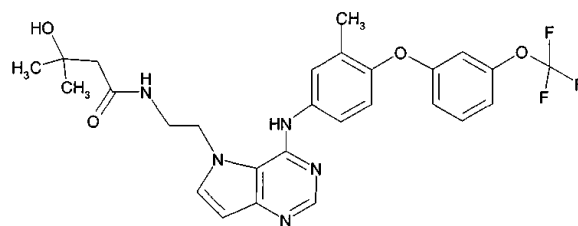
91508

326

хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]бутанову кислоти (252 мг), О-метилгідроксиламіну гідрохлорид (85 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (105 мг), N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N-етилкарбодііміду гідрохлорид (484 мг), триетиламін (0,7 мл) і змішаний розчинник тетрагідрофуран (1 мл)/N,N-диметилформамід (1 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 1,92-1,99 (4H, м), 3,55 (3H, с), 4,46-4,56 (2H, м), 6,51 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,18-7,27 (2H, м), 7,30 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,47 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,58-7,69 (2H, м), 7,74-7,81 (1H, м), 8,03 (1H, с), 8,34 (1H, с), 8,75 (1H, ш с), 11,02 (1H, ш с).

Приклад 248

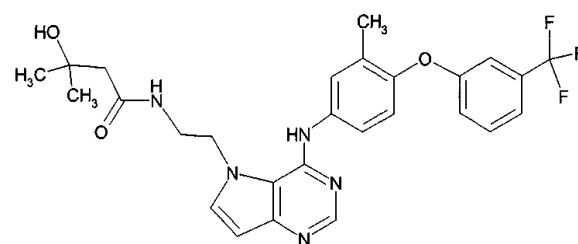


Одержання 3-гідрокси-3-метил-N-{2-[4-({3-метил-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл)аміно]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етил}бутанаміду

Вказану в заголовку сполуку (203 мг) одержували як безбарвний кристалічний порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 155 (iv) використовуючи 5-(2-аміноетил)-N-{3-метил-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл}-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну (238 мг), 3-гідрокси-3-метилбутанову кислоту (0,0865 мл), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (154 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (109 мг), триетиламін (0,374 мл) і N,N-диметилформамід (10,5 мл).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,13 (6H, с), 2,12 (3H, с), 2,21 (2H, с), 3,41 (2H, м), 4,51 (2H, т, J=6 Гц), 4,70 (1H, с), 6,47 (1H, д, J=3 Гц), 6,88 (2H, м), 7,04 (2H, м), 7,47 (1H, т, J=8 Гц), 7,61 (1H, д, J=3 Гц), 7,65 (2H, м), 8,28 (2H, м), 8,73 (1H, ш с).

Приклад 249



Одержання 3-гідрокси-3-метил-N-{2-[4-({3-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етил}бутанаміду

(i) Одержання 5-(2-аміноетил)-N-{3-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну дигідрохлориду

трет-Бутил {2-[4-({3-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етил}карбамат (2,9 г) одержаний в Прикладі 188 (i) розчиняли в тетрагі-

дрофуран (80 мл)/2N хлорводнева кислота (40 мл), і суміш перемішували при 60°C протягом 16 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали етанол (80 мл) і суміш знову концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали етилацетат і тверду речовину збирали фільтруванням і сушили при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,58 г) як твердий порошок.

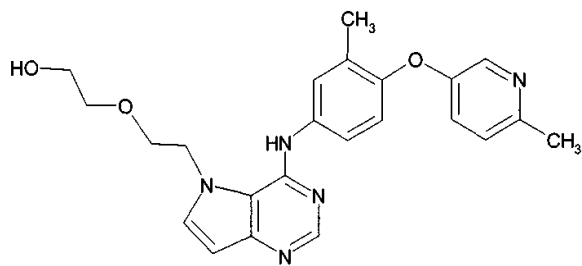
¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,20 (3H, с), 3,29 (2H, м), 5,06 (2H, м), 6,73 (1H, д, J=3 Гц), 7,11 (1H, д, J=9 Гц), 7,22 (2H, м), 7,48 (2H, м), 7,61 (2H, м), 8,08 (1H, д, J=3 Гц), 8,42 (3H, ш с), 8,70 (1H, с), 10,04 (1H, ш с).

(ii) Одержання 3-гідрокси-3-метил-N-{2-[4-((3-метил-4-[3-(трифторметил)феноксифеніл)аміно]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил]бутанамід}

Вказану в заголовку сполуку (203 мг) одержували як безбарвний кристалічний порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 155 (iv) використовуючи 5-(2-аміноетил)-N-{3-метил-4-[3-(трифторметил)феноксифеніл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлорид (200 мг), 3-гідрокси-3-метилбутанову кислоту (0,0644 мл), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (115 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (81 мг), триетиламін (0,279 мл) і N,N-диметилформамід (7,82 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,13 (6H, с), 2,13 (3H, с), 2,21 (2H, с), 3,42 (2H, м), 4,52 (2H, т, J=7 Гц), 4,69 (1H, с), 6,47 (1H, д, J=3 Гц), 7,03 (1H, м), 7,18 (2H, м), 7,42 (1H, д, J=8 Гц), 7,5-7,7 (4H, м), 8,26 (2H, м), 8,73 (1H, ш с).

Приклад 250

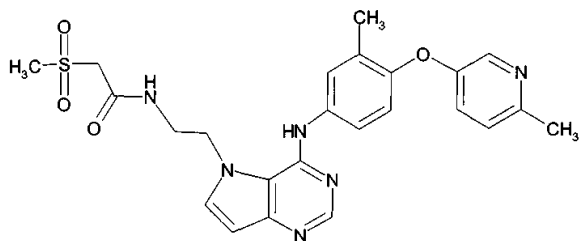


Одержання 2-{2-[4-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етокси]етанолу

Вказану в заголовку сполуку (132 мг) одержували як безбарвні кристали за методикою аналогічною описаній в Прикладі 183 використовуючи 2-[2-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоат (150 мг), 3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]анілін (139 мг) і 1-метил-2-піролідон (0,863 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,17 (3H, с), 2,43 (3H, с), 3,51 (4H, ш с), 3,84 (2H, т, J=4,5 Гц), 4,63 (2H, т, J=4,5 Гц), 4,73 (1H, т, J=4,5 Гц), 6,49 (1H, д, J=3 Гц), 6,93 (1H, д, J=8 Гц), 7,16 (1H, дд, J=9 Гц, 3 Гц), 7,23 (1H, д, J=8 Гц), 7,56 (2H, м), 7,65 (1H, д, J=3 Гц), 8,17 (1H, д, J=3 Гц), 8,28 (1H, с), 8,78 (1H, ш с).

Приклад 251



Одержання N-{2-[4-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил]-2-(метилсульфоніл)ацетамід}

(i) Одержання трет-бутил 2-[4-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил]карбамат

Вказану в заголовку сполуку (799 мг) одержували як білий порошок за методикою аналогічною описаній в Прикладі 188 (i) використовуючи трет-бутил 2-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил]карбамат (500 мг), 3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]анілін (542 мг) і ізопропіловий спирт (5 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,47 (9H, с), 2,24 (3H, с), 2,52 (3H, с), 3,49 (2H, м), 4,46 (2H, м), 5,18 (1H, м), 6,58 (1H, д, J=3 Гц), 6,89 (1H, д, J=9 Гц), 7,0-7,2 (3H, м), 7,65 (2H, м), 8,27 (1H, д, J=2 Гц), 8,41 (1H, ш с), 8,48 (1H, с).

(ii) Одержання 5-(2-аміноетил)-N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну тригідрохлориду

трет-Бутил 2-[4-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил]карбамат (790 мг) розчиняли в тетрагідрофуран (24 мл)/2N хлорводнева кислота (12 мл), і суміш перемішували при 60°C протягом 16 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали етанол (30 мл) і суміш знову концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали етилацетат і тверду речовину збирали фільтруванням і сушили при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (701 мг) як твердий порошок.

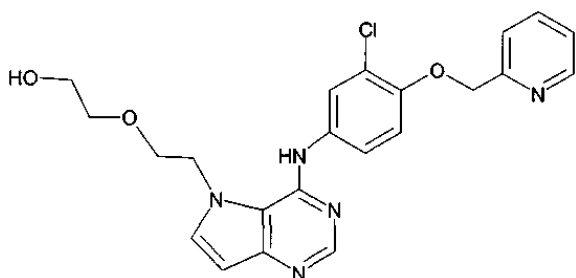
¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,23 (3H, с), 2,68 (3H, с), 3,29 (2H, м), 5,11 (2H, м), 6,74 (1H, д, J=3 Гц), 7,16 (1H, д, J=8 Гц), 7,52 (1H, д, J=9 Гц), 7,62 (1H, с), 7,80 (1H, м), 7,96 (1H, м), 8,10 (1H, м), 8,37 (1H, д, J=3 Гц), 8,51 (3H, ш с), 8,71 (1H, с).

(iii) Одержання N-{2-[4-((3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил]-2-(метилсульфоніл)ацетамід}

Вказану в заголовку сполуку (205 мг) одержували як безбарвний кристалічний порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 155 (iv) використовуючи 5-(2-аміноетил)-N-{3-метил-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну тригідрохлорид (250 мг), 2-(метилсульфоніл)оцтову кислоту (107 мг), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (149 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (105 мг), триетиламін (0,360 мл) і N,N-диметилформамід (10 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,17 (3H, с), 2,44 (3H, с), 3,34 (3H, с), 3,45 (2H, к, J=6 Гц), 4,05 (2H, с), 4,55

(2H, т, J=6 Гц), 6,47 (1H, д, J=3 Гц), 6,94 (1H, д, J=9 Гц), 7,1-7,3 (2H, м), 7,55 (3H, м), 8,18 (1H, д, J=3 Гц), 8,28 (1H, с), 8,51 (1H, ш с), 8,67 (1H, т, J=5 Гц).
Приклад 252

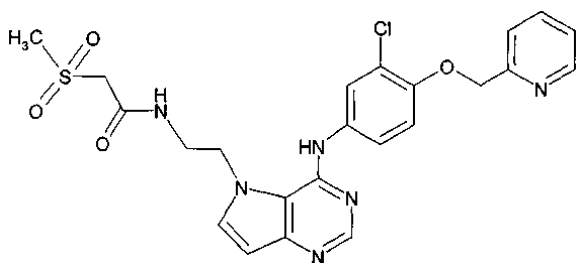


Одержання 2-[2-(4-((3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етокси]етанолу

Вказану в заголовку сполуку (149 мг) одержували як безбарвні кристали за методикою аналогічною описаній в Прикладі 183 використовуючи 2-[2-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоат (150 мг), 3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)анілін (152 мг) і 1-метил-2-піролідон (0,863 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 3,47 (4H, м), 3,81 (2H, т, J=4,5 Гц), 4,61 (2H, т, J=4,5 Гц), 4,70 (1H, т, J=4,5 Гц), 5,27 (2H, с), 6,48 (1H, д, J=3 Гц), 7,20 (1H, д, J=9 Гц), 7,37 (1H, дд, J=7 Гц, 4,5 Гц), 7,49 (1H, дд, J=9 Гц, 3 Гц), 7,58 (1H, д, J=8 Гц), 7,64 (1H, д, J=3 Гц), 7,84 (1H, д, J=3 Гц), 7,88 (1H, м), 8,27 (1H, с), 8,59 (1H, дд, J=3 Гц, 1 Гц), 8,70 (1H, ш с).

Приклад 253



Одержання N-[2-(4-((3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил]-2-(метилсульфоніл)ацетаміду

(i) Одержання трет-бутил [2-(4-((3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил]карбамату

Вказану в заголовку сполуку (812 мг) одержували як білий порошок за методикою аналогічною описаній в Прикладі 188 (i) використовуючи трет-бутил [2-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил]карбамат (500 мг), 3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)анілін (594 мг) і ізопропіловий спирт (5 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,48 (9H, с), 3,46 (2H, м), 4,43 (2H, м), 5,19 (1H, т, J=5 Гц), 5,29 (2H, с), 6,56 (1H, д, J=3 Гц), 6,98 (1H, д, J=9 Гц), 7,14 (1H, д, J=3 Гц), 7,2-7,3 (2H, м), 7,6-7,8 (3H, м), 7,87 (1H, д, J=3 Гц), 8,46 (1H, с), 8,51 (1H, ш с), 8,59 (1H, м).

(ii) Одержання 5-(2-аміноетил)-N-[3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)феніл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну тригідрохлориду

трет-Бутил [2-(4-((3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил]карбамат (790 мг) розчиняли в тетрагідрофуран (24 мл)/2N хлорводневу кислоту (12 мл), і суміш перемішували при 60°C протягом 16 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали етанол (30 мл) і суміш знову концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали етилацетат і тверду речовину збирали фільтруванням і сушили при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (826 мг) як твердий порошок.

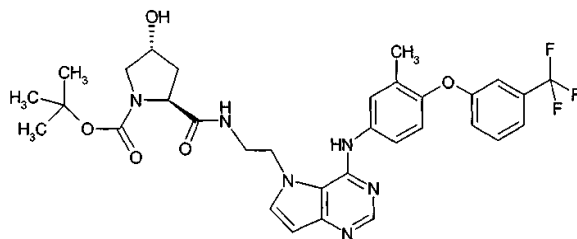
¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 3,29 (2H, м), 5,07 (2H, м), 5,49 (2H, с), 6,73 (1H, дд, J=3 Гц, 1 Гц), 7,34 (1H, д, J=9 Гц), 7,52 (1H, дд, J=9 Гц, 3 Гц), 7,68 (1H, м), 7,74 (1H, д, J=2 Гц), 7,85 (1H, м), 8,09 (1H, д, J=3 Гц), 8,24 (1H, м), 8,47 (3H, ш с), 8,69 (1H, с), 8,77 (1H, м), 10,19 (1H, ш с).

(iii) Одержання N-[2-(4-((3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил]-2-(метилсульфоніл)ацетаміду

Вказану в заголовку сполуку (182 мг) одержували як безбарвний кристалічний порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 155 (iv) використовуючи 5-(2-аміноетил)-N-[3-хлор-4-(піридин-2-ілметокси)феніл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-амін тригідрохлорид (261 мг), 2-(метилсульфоніл)оцтову кислоту (107 мг), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (149 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (105 мг), триетиламін (0,360 мл) і N,N-диметилформамід (10 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 3,10 (3H, с), 3,44 (2H, к, J=6 Гц), 4,06 (2H, с), 4,53 (2H, т, J=6 Гц), 5,28 (2H, с), 6,46 (1H, д, J=3 Гц), 7,22 (1H, д, J=9 Гц), 7,37 (1H, дд, J=8 Гц, 6 Гц), 7,57 (3H, м), 7,78 (1H, д, J=2 Гц), 7,89 (1H, дт, J=2 Гц, 8 Гц), 8,26 (1H, с), 8,49 (1H, ш с), 8,60 (1H, д, J=5 Гц), 8,67 (1H, т, J=6 Гц).

Приклад 254



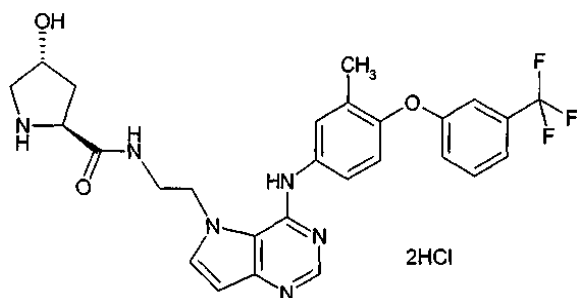
Одержання трет-бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-[[2-(4-((3-метил-4-(3-(трифторметил)фенокси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил]аміно]карбоніл]піролідин-1-карбоксилату

Вказану в заголовку сполуку (310 мг) одержували як безбарвний порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 155 (iv) використовуючи 5-(2-аміноетил)-N-[3-метил-4-(3-(трифторметил)фенокси)феніл]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлорид (300 мг), (4R-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідрокси-L-пролін (118 мг), гідрохлорид 1-етил-3-(3-

диметиламінопропіл)карбодііміду (172 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (122 мг), триетиламін (0,418 мл) і N,N-диметилформамід (11,73 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,43 (9H, с), 1,9-2,1 (2H, м), 2,22 (3H, с), 2,50 (1H, ш с), 3,44 (2H, м), 3,61 (2H, м), 4,44 (4H, м), 6,58 (1H, д, J=3 Гц), 6,94 (1H, д, J=9 Гц), 7,10 (1H, м), 7,18 (2H, м), 7,27 (2H, м), 7,39 (1H, д, J=8 Гц), 7,65 (1H, д, J=9 Гц), 7,73 (1H, м), 8,39 (1H, ш с), 8,48 (1H, с).

Приклад 255

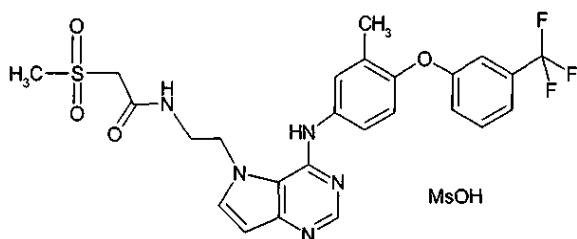


Одержання (4R)-4-гідрокси-N-2-[4-((3-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил]-і-пролінамід дигідрохлориду

трет-Бутил (2S,4R)-4-гідрокси-2-[[2-[4-((3-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил]аміно]карбоніл]піролідин-1-карбоксилат (230 мг) розчиняли в дихлорметані (2,39 мл), додавали трифтороцтову кислоту (1,79 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і залишок розчиняли в етилацетат/тетрагідрофуран (1:1, 50 мл). Органічний шар промивали насиченим водним гідрокарбонатом натрію (30 мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок піддавали хроматографії на основному силікагелі (етилацетат/метанол=100/0→80/20). Фракції, що містить вказану в заголовку сполуку збирали і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті, додавали 4N хлорводневу кислоту (0,252 мл) і суміш кристалізували одержуючи вказану в заголовку сполуку (136 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,66 (1H, м), 2,14 (1H, м), 2,21 (3H, с), 3,04 (1H, м), 3,23 (1H, м), 3,49 (3H, м), 3,67 (1H, м), 4,16 (2H, м), 4,36 (1H, м), 4,83 (2H, м), 5,55 (1H, ш с), 6,66 (1H, д, J=3 Гц), 7,13 (1H, д, J=9 Гц), 7,23 (2H, м), 7,49 (2H, м), 7,61 (2H, м), 7,94 (1H, м), 8,56 (1H, м), 8,68 (1H, с), 8,95 (1H, м), 10,02 (2H, м).

Приклад 256

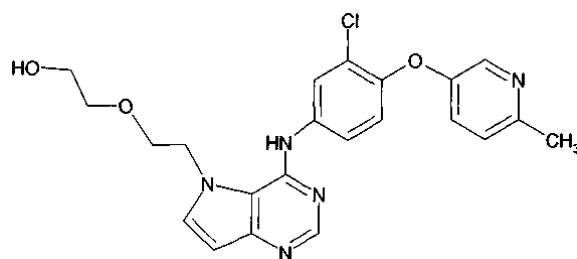


Одержання 2-(метилсульфоніл)-N-2-[4-((3-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил]ацетаміду метансульфонату

2-(Метилсульфоніл)-N-2-[4-((3-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил]ацетамід (680 мг) розчиняли в етилацетаті (3,4 мл), при 50°C додавали метансульфонову кислоту (0,0887 мл) і суміш перемішували протягом 10 хв. і ще перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Кристали, що утворились, збирали фільтруванням і промивали діізопропіловим етером одержуючи вказану в заголовку сполуку (797 мг) як безбарвні кристали.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,20 (3H, с), 2,31 (3H, с), 3,05 (3H, с), 3,55 (2H, к, J=6 Гц), 4,06 (2H, с), 4,68 (2H, т, J=6 Гц), 6,65 (1H, д, J=3 Гц), 7,13 (1H, д, J=9 Гц), 7,23 (2H, м), 7,49 (2H, м), 7,62 (2H, м), 7,91 (1H, д, J=3 Гц), 8,70 (2H, м), 9,84 (1H, ш с).

Приклад 257

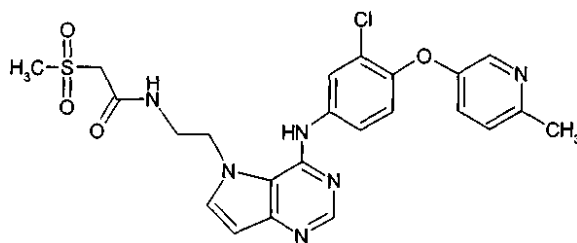


Одержання 2-[2-[4-((3-хлор-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етокси]етанолу

Вказану в заголовку сполуку (133 мг) одержували як безбарвні кристали за методикою аналогічною описаній в Прикладі 183 використовуючи 2-[2-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоат (150 мг), 3-хлор-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]анілін (152 мг) і 1-метил-2-піролідон (0,863 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 2,44 (3H, с), 3,48 (4H, м), 3,83 (2H, т, J=4,5 Гц), 4,64 (2H, т, J=4,5 Гц), 4,71 (1H, т, J=4,5 Гц), 6,52 (1H, д, J=3 Гц), 7,18 (1H, д, J=9 Гц), 7,24 (2H, м), 7,62 (1H, д, J=9 Гц, 2 Гц), 7,69 (1H, д, J=3 Гц), 8,00 (1H, д, J=2 Гц), 8,20 (1H, д, J=1 Гц), 8,34 (1H, с), 8,96 (1H, ш с).

Приклад 258



Одержання N-2-[4-((3-хлор-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил]-2-(метилсульфоніл)ацетаміду

(i) Одержання трет-бутил 2-[4-((3-хлор-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил]карбамату

Вказану в заголовку сполуку (673 мг) одержували як білий порошок за методикою аналогічної описаній в Прикладі 188 (i) використовуючи трет-бутил [2-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-5-іл)етил]карбамат (500 мг), 3-хлор-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]анілін (594 мг) і ізопропіловий спирт (5 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,49 (9H, с), 2,53 (3H, с), 3,48 (2H, м), 4,46 (2H, м), 5,26 (1H, т, J=6 Гц), 6,59 (1H, д, J=3 Гц), 7,01 (1H, д, J=9 Гц), 7,09 (1H, д, J=8 Гц), 7,18 (2H, м), 7,85 (1H, дд, J=9 Гц, 3 Гц), 8,00 (1H, д, J=3 Гц), 8,30 (1H, д, J=3 Гц), 8,50 (1H, с), 8,63 (1H, ш с).

(ii) Одержання 5-(2-аміноетил)-N-{3-хлор-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-4-аміну тригідрохлориду

трет-Бутил {2-[4-({3-хлор-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-5-іл]етил]карбамат (643 мг) розчиняли в тетрагідрофуран (19,5 мл)/2N хлорводнева кислота (9,75 мл), і суміш перемішували при 60°C протягом 16 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали етанол (50 мл) і суміш знову концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали етилацетат і тверду речовину збирали фільтруванням і сушили при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (646 мг) як твердий порошок.

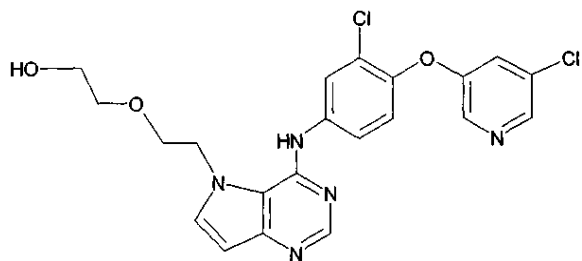
¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆) δ 2,68 (3H, д, J=6 Гц), 3,30 (2H, м), 5,14 (2H, м), 6,77 (1H, д, J=3 Гц), 7,40 (1H, м), 7,6-7,9 (2H, м), 8,00 (2H, м), 8,12 (1H, м), 8,52 (4H, м), 8,77 (1H, с), 10,50 (1H, м).

(iii) Одержання N-{2-[4-({3-хлор-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-5-іл]етил}-2-(метилсульфоніл)ацетаміду

Вказану в заголовку сполуку (230 мг) одержували як безбарвний кристалічний порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 155 (iv) використовуючи 5-(2-аміноетил)-N-{3-хлор-4-[(6-метилпіридин-3-іл)окси]феніл}-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-4-аміну тригідрохлорид (261 мг), 2-(метилсульфоніл)оцтову кислоту (107 мг), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (149 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (105 мг), триетиламін (0,360 мл) і N,N-диметилформамід (10 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆) δ 2,45 (3H, с), 3,10 (3H, с), 3,45 (2H, к, J=6 Гц), 4,04 (2H, с), 4,56 (2H, т, J=6 Гц), 6,50 (1H, д, J=3 Гц), 7,18 (1H, д, J=9 Гц), 7,25 (1H, д, J=2 Гц), 7,62 (1H, д, J=3 Гц), 7,70 (1H, дд, J=9 Гц, 3 Гц), 7,95 (1H, д, J=2 Гц), 8,22 (1H, м), 8,34 (1H, с), 8,67 (2H, м).

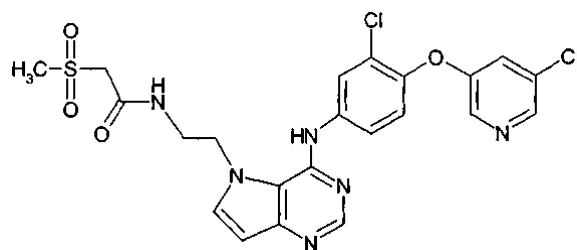
Приклад 259



Одержання 2-{2-[4-({3-хлор-4-[(5-хлорпіридин-3-іл)окси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-5-іл]етокси]етилбензоат (145 мг) одержували як безбарвні кристали за методикою аналогічної описаній в Прикладі 183 використовуючи 2-[2-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоат (150 мг), 3-хлор-4-[(5-хлорпіридин-3-іл)окси]анілін (165 мг) і 1-метил-2-піролідон (0,863 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆) δ 3,49 (4H, м), 3,84 (2H, т, J=4,5 Гц), 4,65 (2H, т, J=4,5 Гц), 4,72 (1H, т, J=4,5 Гц), 6,53 (1H, д, J=3 Гц), 7,33 (1H, д, J=9 Гц), 7,49 (1H, м), 7,69 (2H, м), 8,04 (1H, д, J=2 Гц), 8,32 (1H, д, J=2 Гц), 8,36 (1H, с), 8,40 (1H, д, J=2 Гц), 9,02 (1H, ш с).

Приклад 260



Одержання N-{2-[4-({3-хлор-4-[(5-хлорпіридин-3-іл)окси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-5-іл]етил}-2-(метилсульфоніл)ацетаміду

(i) Одержання трет-бутил {2-[4-({3-хлор-4-[(5-хлорпіридин-3-іл)окси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-5-іл]етил]карбамат

Вказану в заголовку сполуку (769 мг) одержували як білий порошок за методикою аналогічної описаній в Прикладі 188 (i) використовуючи трет-бутил [2-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-5-іл)етил]карбамат (500 мг), 3-хлор-4-[(5-хлорпіридин-3-іл)окси]анілін (643 мг) і ізопропіловий спирт (5 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,50 (9H, с), 3,49 (2H, м), 4,48 (2H, м), 5,21 (1H, т, J=6 Гц), 6,60 (1H, д, J=3 Гц), 7,11 (1H, д, J=9 Гц), 7,21 (2H, м), 7,94 (1H, дд, J=9 Гц, 3 Гц), 8,06 (1H, д, J=3 Гц), 8,29 (2H, м), 8,53 (1H, с), 8,69 (1H, ш с).

(ii) Одержання 5-(2-аміноетил)-N-{3-хлор-4-[(5-хлорпіридин-3-іл)окси]феніл}-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-4-аміну тригідрохлориду

трет-Бутил {2-[4-({3-хлор-4-[(5-хлорпіридин-3-іл)окси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-*d*]піримідин-5-іл]етил]карбамат (700 мг) розчиняли в тетрагідрофуран (19,5 мл)/2N хлорводнева кислота (9,75 мл), і суміш перемішували при 60°C протягом 16 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали етанол (50 мл) і суміш знову концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали етилацетат і тверду речовину збирали фільтруванням і сушили при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (663 мг) як твердий порошок.

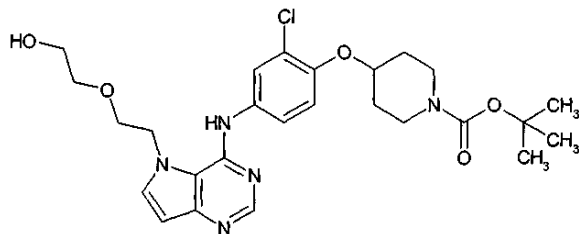
¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆) δ 3,30 (2H, м), 5,09 (2H, м), 6,77 (1H, д, J=3 Гц), 7,40 (1H, д, J=9 Гц), 7,61 (1H, м), 7,69 (1H, дд, J=9 Гц, 2 Гц), 7,96 (1H, д, J=2 Гц), 8,12 (1H, д, J=3 Гц), 8,35 (1H, д, J=2 Гц), 8,40 (3H, с), 8,46 (1H, д, J=2 Гц), 8,77 (1H, с), 10,36 (1H, м).

(iii) Одержання N-{2-[4-((3-хлор-4-((5-хлорпіридин-3-іл)окси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етил]-2-(метилсульфоніл)ацетаміду

Вказану в заголовку сполуку (255 мг) одержували як безбарвний кристалічний порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 155 (iv) використовуючи 5-(2-аміноетил)-N-{3-хлор-4-((5-хлорпіридин-3-іл)окси)феніл}-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну тригідрохлорид (271 мг), 2-(метилсульфоніл)оцтову кислоту (107 мг), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (149 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (105 мг), триетиламін (0,360 мл) і N,N-диметилформамід (10 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 3,09 (3H, с), 3,45 (2H, м), 4,04 (2H, с), 4,56 (2H, т, J=6 Гц), 6,50 (1H, д, J=3 Гц), 7,34 (1H, д, J=9 Гц), 7,50 (1H, м), 7,63 (1H, д, J=3 Гц), 7,76 (1H, дд, J=9 Гц, 2 Гц), 7,99 (1H, д, J=3 Гц), 8,32 (1H, д, J=2 Гц), 8,35 (1H, с), 8,40 (1H, д, J=2 Гц), 8,66 (1H, м), 8,73 (1H, ш с).

Приклад 261



Одержання трет-бутил 4-[2-хлор-4-((5-[2-(2-гідроксиетокси)етил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно)фенокси]піперидин-1-карбоксилату

(i) Одержання трет-бутил 4-{4-[(5-[2-(2-бензоїлокси)етокси]етил)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно]-2-хлорфенокси}піперидин-1-карбоксилату

Суміш 2-[2-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоату (3,46 г), трет-бутил 4-(4-аміно-2-хлорфенокси)піперидин-1-карбоксилату (3,27 г) і ізопропіловому спирті (50 мл) перемішували при 80°C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, додавали воду і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, і суміш екстрагували етилацетатом. Етилацетатний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (елюент, метанол:етилацетат=0:100→10:90). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. Залишок кристалізували з етилацетат-діізопропіловий етер одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,70 г) як білий порошок.

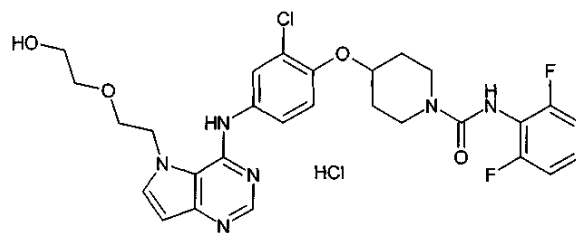
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,48 (9H, с), 1,71-1,92 (4H, м), 3,33-3,45 (2H, м), 3,62-3,73 (2H, м), 3,90-3,97 (2H, м), 4,05 (2H, т, J=4,4 Гц), 4,29-4,39 (1H, м), 4,46-4,52 (2H, м), 4,56 (2H, т, J=4,4 Гц), 6,61 (1H, д, J=3,3 Гц), 6,72 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,19 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,29 (1H, дд, J=8,7, 2,7 Гц), 7,33-7,40 (2H, м), 7,50-7,57 (1H, м), 7,69 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,78-7,83 (2H, м), 8,47 (1H, с), 8,55 (1H, ш с).

(ii) Одержання трет-бутил 4-[2-хлор-4-((5-[2-(2-гідроксиетокси)етил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно)фенокси]піперидин-1-карбоксилату

трет-Бутил 4-{4-[(5-[2-(2-бензоїлокси)етокси]етил)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно]-2-хлорфенокси}піперидин-1-карбоксилат (636 мг) розчиняли в змішаному розчиннику метанол (10 мл) і тетрагідрофуран (10 мл), додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2 мл) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Етилацетатний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на основному силікагелі (елюент, метанол:етилацетат=0:100→10:90). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок кристалізували з етилацетат-діетиловий етер одержуючи вказану в заголовку сполуку (498 мг) як білий порошок.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,47 (9H, с), 1,75-1,96 (4H, м), 2,27 (1H, ш с), 3,33-3,45 (2H, м), 3,63-3,82 (6H, м), 4,00 (2H, т, J=4,5 Гц), 4,39-4,47 (1H, м), 4,54 (2H, т, J=4,5 Гц), 6,58 (1H, д, J=3,3 Гц), 6,95 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,17 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,52 (1H, дд, J=8,8, 2,7 Гц), 7,70 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,46 (1H, с), 8,60 (1H, ш с).

Приклад 262



Одержання 4-[2-хлор-4-((5-[2-(2-гідроксиетокси)етил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно)фенокси]-N-(2,6-діфторфеніл)піперидин-1-карбоксаміду гідрохлориду

(i) Одержання 2-[2-(4-((3-хлор-4-(піперидин-4-ілокси)феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоату дигідрохлориду

Розчин 4N хлорводнева кислота/етилацетат (20 мл) і етанол (10 мл) додавали до трет-бутил 4-{4-[(5-[2-(2-бензоїлокси)етокси]етил)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно]-2-хлорфенокси}піперидин-1-карбоксилату (3,82 г), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, і одержаний залишок кристалізували з етанол-етилацетат одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,68 г) як білий порошок.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,85-2,00 (2H, м), 2,07-2,21 (2H, м), 3,02-3,28 (4H, м), 3,77 (2H, м), 3,88 (2H, м), 4,29 (2H, м), 4,70-4,79 (1H, м), 4,89 (2H, м), 6,60 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,25 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,42-7,51 (3H, м), 7,61-7,73 (4H, м), 7,98 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,57 (1H, с), 9,20-9,50 (2H, м), 9,85 (1H, ш с).

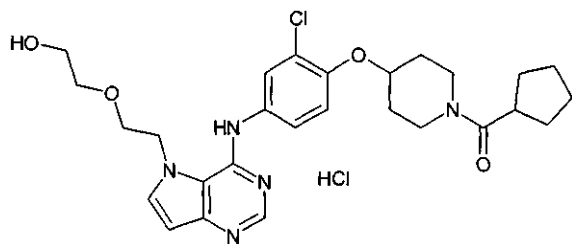
(ii) Одержання 4-[2-хлор-4-((5-[2-(2-гідроксиетокси)етил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-

іл)аміно)фенокси]-N-(2,6-діфторфеніл)піперидин-1-карбоксаміду гідрохлориду

До суміші 2-[2-(4-[[3-хлор-4-(піперидин-4-ілокси)феніл]аміно]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоату дигідрохлориду (305 мг), 10% водного розчину карбонату натрію (10 мл), етилацетату (15 мл) і тетрагідрофурану (5 мл) додавали 2,6-діфторфенілізоціанат (93 мг) при інтенсивному перемішуванні. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г, додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Етилацетатний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок розчиняли в метанолі (8 мл) і тетрагідрофурані (2 мл). Додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Етилацетатний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на основному силікагелі (елюент, метанол:етилацетат=0:100→15:85). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетат-етанол, і додавали розчин 1N хлорводневої кислоти/етилацетат (0,5 мл). Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок кристалізували з етанол-етилацетат одержуючи вказану в заголовку сполуку (202 мг) як білий порошок.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,60-1,75 (2H, м), 1,91-2,04 (2H, м), 3,20-3,55 (6H, м), 3,68-3,81 (2H, м), 3,84 (2H, м), 4,72-4,85 (3H, м), 6,67 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,06-7,17 (2H, м), 7,23-7,32 (1H, м), 7,35 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,51 (1H, дд, J=8,9, 2,5 Гц), 7,77 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,99 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,34 (1H, с), 8,68 (1H, с), 9,79 (1H, ш с).

Приклад 263



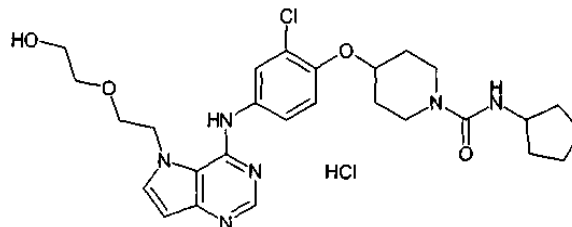
Одержання 2-(2-{4-[[3-хлор-4-[[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-ілокси]феніл]аміно]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етокси]етанолу гідрохлориду

Вказану в заголовку сполуку (207 мг) одержували як білий порошок за методикою аналогічною описаній в Прикладі 262 (ii) використовуючи 2-[2-(4-[[3-хлор-4-(піперидин-4-ілокси)феніл]аміно]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоату дигідрохлорид (305 мг), 10% водний розчин карбонату натрію (10 мл), етилацетат (15 мл), тетрагідрофуран (5 мл) і цикlopentanкарбонілхлорид (80 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,45-2,06 (12H, м), 2,95-3,08 (1H, м), 3,30-3,55 (6H, м), 3,69-3,80 (2H, м),

3,83 (2H, т, J=4,4 Гц), 4,70-4,85 (3H, м), 6,67 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,34 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,50 (1H, дд, J=9,0, 2,7 Гц), 7,76 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,99 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,68 (1H, с), 9,82 (1H, ш с).

Приклад 264

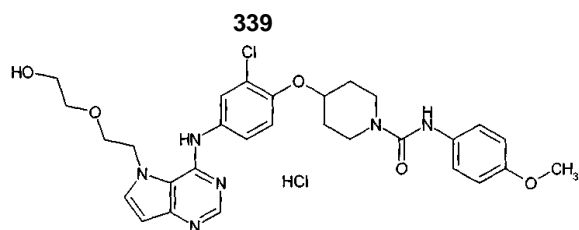


Одержання 4-[2-хлор-4-((5-[2-(2-гідроксиетокси)етил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-іл)аміно)фенокси]-N-циклопентилпіперидин-1-карбоксаміду гідрохлориду

До розчину 1,1'-карбонілбіс(1H-імідазолу) (162 мг) в тетрагідрофурані (5 мл) додавали розчин цикlopentиламіну (85 мг) в тетрагідрофурані (1 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Додавали розчин 2-[2-(4-[[3-хлор-4-(піперидин-4-ілокси)феніл]аміно]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоату дигідрохлориду (305 мг) і триетиламіну (0,153 мл) в тетрагідрофурані (1 мл) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Етилацетатний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок розчиняли в метанолі (8 мл) і тетрагідрофурані (2 мл). Додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1 мл) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Етилацетатний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на основному силікагелі (елюент, метанол:етилацетат=0:100→10:90). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетат-етанол і додавали 1N хлорводневої кислоти/етилацетат (0,5 мл). Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок кристалізували з етанол-етилацетат одержуючи вказану в заголовку сполуку (188 мг) як білий порошок.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,30-1,95 (12H, м), 3,15-3,27 (2H, м), 3,40-3,50 (4H, м), 3,55-3,67 (2H, м), 3,83 (2H, т, J=4,6 Гц), 3,82-3,98 (1H, м), 4,62-4,72 (1H, м), 4,80 (2H, м), 6,30 (1H, д, J=6,4 Гц), 6,67 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,32 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,50 (1H, дд, J=9,0, 2,6 Гц), 7,75 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,99 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,68 (1H, с), 9,82 (1H, ш с).

Приклад 265

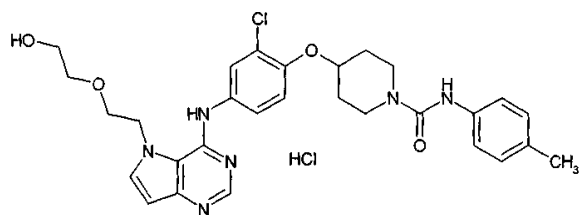


Одержання 4-[2-хлор-4-((5-[2-(2-гідроксиетокси)етил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-іл)аміно)фенокси]-N-(4-метоксифеніл)піперидин-1-карбоксаміду гідрохлориду

Вказану в заголовку сполуку (209 мг) одержували як білий порошок за методикою аналогічної описаній в Прикладі 262 (ii) використовуючи 2-[2-(4-[[3-хлор-4-(піперидин-4-ілокси)феніл]аміно]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоату дигідрохлорид (305 мг), 10% водний розчин карбонату натрію (10 мл), етилацетат (15 мл), тетрагідрофуран (5 мл) і 4-метоксифенілізоціанат (75 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,60-1,75 (2H, м), 1,90-2,03 (2H, м), 3,34-3,51 (6H, м), 3,68-3,80 (2H, м), 3,70 (3H, с), 3,84 (2H, т, J=4,5 Гц), 4,70-4,85 (3H, м), 6,68 (1H, д, J=3,2 Гц), 6,82 (2H, д, J=9,1 Гц), 7,31-7,40 (3H, м), 7,51 (1H, дд, J=8,9, 2,6 Гц), 7,77 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,99 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,44 (1H, ш с), 8,68 (1H, с), 9,81 (1H, ш с).

Приклад 266



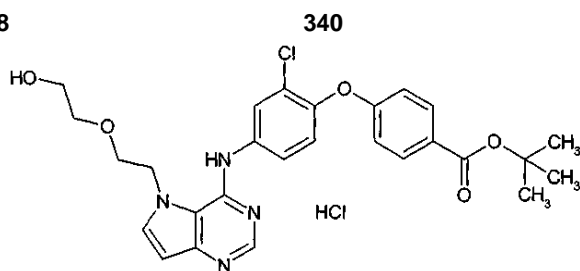
Одержання 4-[2-хлор-4-((5-[2-(2-гідроксиетокси)етил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-іл)аміно)фенокси]-N-(4-метилфеніл)піперидин-1-карбоксаміду гідрохлориду

Вказану в заголовку сполуку (190 мг) одержували як білий порошок за методикою аналогічної описаній в Прикладі 262 (ii) використовуючи 2-[2-(4-[[3-хлор-4-(піперидин-4-ілокси)феніл]аміно]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоату дигідрохлорид (305 мг), 10% водний розчин карбонату натрію (10 мл), етилацетат (15 мл), тетрагідрофуран (5 мл) і 4-метилфенілізоціанат (67 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,60-1,75 (2H, м), 1,90-2,03 (2H, м), 2,23 (3H, с), 3,34-3,51 (6H, м), 3,69-3,80 (2H, м), 3,84 (2H, т, J=4,5 Гц), 4,69-4,84 (3H, м), 6,67 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,03 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,31-7,39 (3H, м), 7,51 (1H, дд, J=8,9, 2,7 Гц), 7,76 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,99 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,50 (1H, ш с), 8,68 (1H, с), 9,82 (1H, ш с).

Приклад 267

91508



Одержання трет-бутил 4-[2-хлор-4-((5-[2-(2-гідроксиетокси)етил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-іл)аміно)фенокси]бензоату гідрохлориду

(i) Одержання трет-бутил 4-[4-[(5-[2-(2-бензоілокси)етокси]етил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-іл)аміно]-2-хлорфенокси]бензоату

Суміш 2-[2-(4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоату (1,46 г), трет-бутил 4-(4-аміно-2-хлорфенокси)бензоату (1,35 г) і ізопропілового спирту (30 мл) перемішували при 80°C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, додавали воду і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Етилацетатний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (елюент, етилацетат). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску і залишок кристалізували з етилацетат-діетиловий етер одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,54 г) як білий порошок.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,59 (9H, с), 3,93-3,99 (2H, м), 4,05-4,11 (2H, м), 4,46-4,52 (2H, м), 4,55-4,61 (2H, м), 6,64 (1H, д, J=3,2 Гц), 6,82-6,90 (3H, м), 7,22 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,30-7,40 (3H, м), 7,47-7,54 (1H, м), 7,76-7,81 (2H, м), 7,90 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,94 (2H, д, J=9,1 Гц), 8,51 (1H, с), 8,78 (1H, ш с).

(ii) Одержання трет-бутил 4-[2-хлор-4-((5-[2-(2-гідроксиетокси)етил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-іл)аміно)фенокси]бензоату гідрохлориду

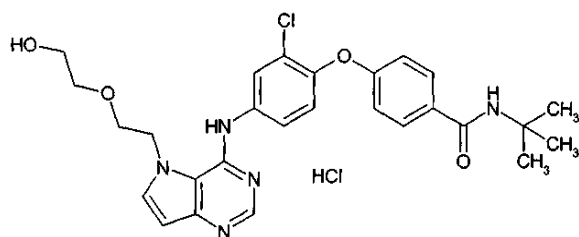
трет-Бутил 4-[4-[(5-[2-(2-бензоілокси)етокси]етил]-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-іл)аміно]-2-хлорфенокси]бензоат

(189 мг) розчиняли в змішаному розчиннику метанол (5 мл) і тетрагідрофуран (1 мл), додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (0,6 мл) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Етилацетатний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на основному силікагелі (елюент, метанол:етилацетат=0:100→10:90). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетат-етанол і додавали розчин 1N хлорводневої кислоти/етилацетат (0,3 мл). Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок кристалізували з етанол-етилацетат одержуючи вказану в заголовку сполуку (163 мг) як білий порошок.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,54 (9H, с), 3,41-3,52 (4H, м), 3,85 (2H, м), 4,84 (2H, м), 6,71 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,02 (2H, д, J=8,9 Гц), 7,36 (1H, д, J=8,9 Гц),

7,69 (1H, дд, J=8,9, 2,4 Гц), 7,93 (2H, д, J=8,9 Гц), 8,00 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,04 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,75 (1H, с), 10,00 (1H, ш с).

Приклад 268



Одержання N-(трет-бутил)-4-[2-хлор-4-((5-[2-(2-гідроксиетокси)етил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно)феноксид]бензаміду гідрохлориду

(i) Одержання 4-{4-[(5-[2-(2-(бензоїлокси)етокси)етил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно]-2-хлорфеноксид]бензойної кислоти гідрохлориду

Трифтороцтову кислоту (10 мл) додавали до трет-бутил 4-{4-[(5-[2-(2-(бензоїлокси)етокси)етил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно]-2-хлорфеноксид]бензоату (1,26 г), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, додавали розчин 4N хлорводневої кислоти/етилацетат і суміш знову концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок кристалізували з етилацетату одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,16 г) як білий порошок.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 3,76-3,83 (2H, м), 3,92 (2H, т, J=4,4 Гц), 4,26-4,34 (2H, м), 4,89 (2H, м), 6,63 (1H, д, J=3,4 Гц), 6,98 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,27 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,41-7,50 (2H, м), 7,55-7,73 (4H, м), 7,92-8,03 (4H, м), 8,66 (1H, с), 9,91 (1H, ш).

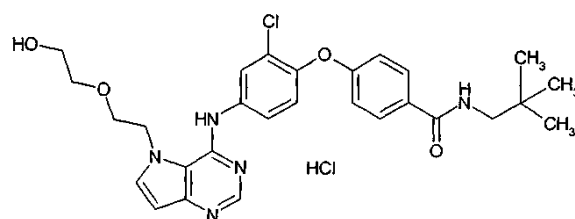
(ii) Одержання N-(трет-бутил)-4-[2-хлор-4-((5-[2-(2-гідроксиетокси)етил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно)феноксид]бензаміду гідрохлориду

Суміш 4-{4-[(5-[2-(2-(бензоїлокси)етокси)етил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно]-2-хлорфеноксид]бензойної кислоти гідрохлориду (183 мг), 2-метилпропан-2-аміну (0,038 мл), гідрохлориду 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (69 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (55 мг), триетиламіну (0,050 мл) і N,N-диметилформаміду (3 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Етилацетатний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (елюент, метанол:етилацетат=0:100→10:90). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в змішаному розчиннику метанол (5 мл) і тетрагідрофуран (1 мл), додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (0,6 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Етилацетатний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безвод-

ним сульфатом натрію. Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок піддавали колонковій хроматографії на основному силікагелі (елюент, метанол:етилацетат=0:100→10:90). Цільову фракцію концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетат-етанол і додавали розчин 1N хлорводневої кислоти/етилацетат (0,3 мл). Розчинник упарювали при пониженому тиску і одержаний залишок кристалізували з етанол-етилацетат одержуючи вказану в заголовку сполуку (118 мг) як білий порошок.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,37 (9H, с), 3,41-3,52 (4H, м), 3,85 (2H, м), 4,84 (2H, м), 6,71 (1H, д, J=3,2 Гц), 6,97 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,29 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,67 (1H, дд, J=8,8, 2,5 Гц), 7,72 (1H, с), 7,85 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,99 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,04 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,75 (1H, с), 10,00 (1H, ш с).

Приклад 269

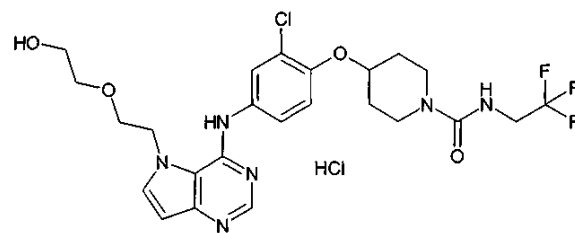


Одержання 4-[2-хлор-4-((5-[2-(2-гідроксиетокси)етил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно)феноксид]-N-(2,2-диметилпропіл)бензаміду

Вказану в заголовку сполуку (140 мг) одержували як білий порошок за методикою аналогічною описаній в Прикладі 268 (ii) використовуючи 4-{4-[(5-[2-(2-(бензоїлокси)етокси)етил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно]-2-хлорфеноксид]бензойної кислоти гідрохлорид (183 мг), неопентиламін (0,042 мл), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (69 мг), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (55 мг), триетиламін (0,050 мл), N,N-диметилформамід (3 мл), метанол (5 мл), тетрагідрофуран (1 мл) і 1N водний розчин гідроксиду натрію (0,6 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 0,90 (9H, с), 3,10 (2H, д, J=6,4 Гц), 3,42-3,52 (4H, м), 3,86 (2H, т, J=4,6 Гц), 4,83 (2H, т, J=4,6 Гц), 6,71 (1H, д, J=2,9 Гц), 7,01 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,32 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,66 (1H, дд, J=8,8, 2,2 Гц), 7,91 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,99 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,03 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,32 (1H, т, J=6,4 Гц), 8,75 (1H, с), 9,95 (1H, ш с).

Приклад 270

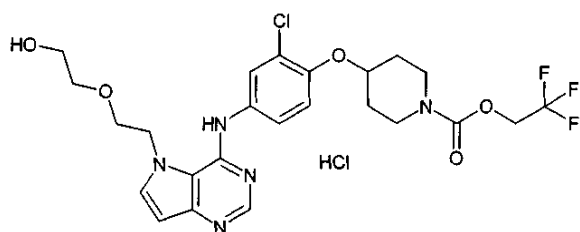


Одержання 4-[2-хлор-4-((5-[2-(2-гідроксиетокси)етил]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-4-іл)аміно)феноксид]-N-(2,2,2-трифторетил)піперидин-1-карбоксаміду гідрохлориду

Вказану в заголовку сполуку (101 мг) одержували як білий порошок за методикою аналогічною описаній в Прикладі 264 використовуючи 1,1'-карбонілбіс(1Н-імідазол) (97 мг), 2,2,2-трифторетиламін (0,048 мл), 2-[2-(4-{{[3-хлор-4-(піперидин-4-ілокси)феніл]аміно}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоату дигідрохлорид (244 мг), триетиламін (0,123 мл) і 1N водний розчин гідроксиду натрію (0,6 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,53-1,68 (2H, м), 1,84-1,98 (2H, м), 3,25-3,70 (8H, м), 3,77-3,92 (4H, м), 4,66-4,77 (1H, м), 4,79 (2H, т, J=4,8 Гц), 6,67 (1H, д, J=3,1 Гц), 7,23 (1H, т, J=6,2 Гц), 7,33 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,50 (1H, дд, J=9,0, 2,6 Гц), 7,76 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,99 (1H, д, J=3,1 Гц), 8,68 (1H, с), 9,78 (1H, ш с).

Приклад 271

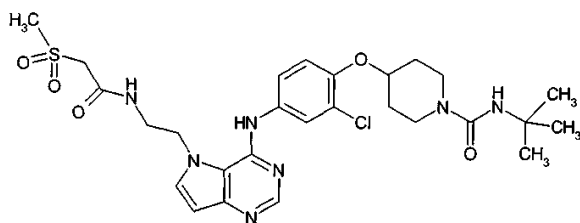


Одержання 2,2,2-трифторетил 4-[2-хлор-4-{{5-[2-(2-гідроксиетокси)етил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-іл]аміно}фенокси]піперидин-1-карбоксилату гідрохлориду

Вказану в заголовку сполуку (135 мг) одержували як білий порошок за методикою аналогічною описаній в Прикладі 264 використовуючи 1,1'-карбонілбіс(1Н-імідазол) (97 мг), 2,2,2-трифторетанол (0,044 мл), 2-[2-(4-{{[3-хлор-4-(піперидин-4-ілокси)феніл]аміно}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоату дигідрохлорид (244 мг), триетиламін (0,123 мл) і 1N водний розчин гідроксиду натрію (0,6 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,62-1,77 (2H, м), 1,89-2,02 (2H, м), 3,38-3,52 (6H, м), 3,58-3,73 (2H, м), 3,83 (2H, т, J=4,7 Гц), 4,67-4,85 (5H, м), 6,68 (1H, д, J=2,9 Гц), 7,34 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,51 (1H, дд, J=9,0, 2,5 Гц), 7,76 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,99 (1H, д, J=2,9 Гц), 8,68 (1H, с), 9,82 (1H, ш с).

Приклад 272



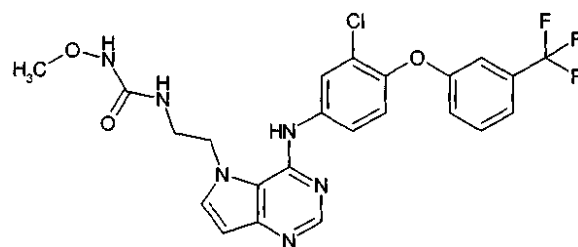
Одержання N-(трет-бутил)-4-(2-хлор-4-{{5-[2-{{(метилсульфоніл)ацетил]аміно}етил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-іл]аміно}фенокси]піперидин-1-карбоксаміду трет-Бутил 4-(2-хлор-4-{{5-[2-{{(метилсульфоніл)ацетил]аміно}етил]-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-іл]аміно}фенокси]піперидин-1-карбоксилат (120,0 мг) розчиняли в метанолі (4,0 мл), додавали 4N

хлорводнева кислота/етилацетат (5 мл) і суміш перемішували протягом 5 г. Додавали 8N водний розчин гідроксиду натрію (5 мл) і воду (10 мл), і суміш екстрагували дихлорметаном. Екстракт сушили над сульфатом магнію і концентрували. Залишок додавали до реакційної системи, в якій 1,1'-карбонілбіс(1Н-імідазол) (48,5 мг) і 2-метилпропан-2-амін (22,0 мг) розчиняли в тетрагідрофурани (5,0 мл), і суміш перемішували протягом 1 г. По краплям додавали ще триетиламін (1,0 мл) і суміш перемішували протягом 1 г. При охолодженні льодом, додавали насичений водний гідрокарбонат натрію і суміш екстрагували дихлорметаном. Екстракт сушили над сульфатом магнію і концентрували, і залишок відокремлювали і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, етилаце-

тат:метанол=100:0→етилацетат:метанол=80:20). Кристалізування з діетиловий етер/етилацетат давало вказану в заголовку сполуку (17,9 мг) як кристали.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,26 (9H, с), 1,50-1,70 (2H, м), 1,81-1,95 (2H, м), 3,10 (3H, с), 3,11-3,65 (6H, м), 4,05 (2H, с), 4,45-4,65 (3H, м), 5,82 (1H, с), 6,47 (1H, д, J=3 Гц), 7,22 (1H, д, J=9 Гц), 7,55-7,58 (2H, м), 7,75 (1H, д, J=3 Гц), 8,27 (1H, с), 8,48 (1H, с), 8,66 (1H, м).

Приклад 273



Одержання N-(2-[4-{{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл]аміно}-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил)-N'-метоксисечовини

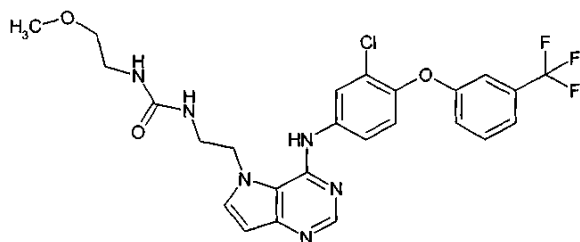
До розчину N,N'-карбонілдіімідазолу (187 мг) в N,N'-диметилформаміді (2 мл) додавали О-метилгідроксиламіну гідрохлорид (96 мг) і триетиламін (0,27 мл) при охолодженні льодом, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додавали розчин 5-(2-аміноетил)-N-(3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл)-5Н-піроло[3,2-d]піримідин-4-аміну дигідрохлориду (200 мг) в N,N'-диметилформаміді (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 22 г, при охолодженні льодом додавали водний гідрокарбонат натрію і розсіл і суміш двічі екстрагували етилацетатом. Органічні шари збирали, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, етилацетат:метанол=100:0→80:20) і потім перекристалізували етилацетат/діізопропіловий етер одержуючи вказану в заголовку сполуку (116 мг) як кристали.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,6-3,7 (2H, м), 3,70 (3H, с), 4,5-4,6 (2H, м), 6,14 (1H, ш с), 6,63 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,05 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,1-7,5 (5H, м), 7,65-7,75

345

(1H, м), 8,02 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,46 (1H, с), 8,52 (1H, с).

Приклад 274

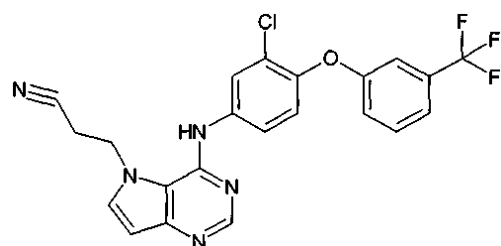


Одержання N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етил]-N'-(2-метоксиетил)сечовини

Вказану в заголовку сполуку (147 мг) одержували як порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 273 використовуючи 5-(2-аміноетил)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну дигідрохлорид (200 мг), 2-метоксиетиламін (87 мг) і N,N-диметилформамід (3 мл).

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 3,05-3,15 (2H, м), 3,12 (3H, с), 3,2-3,5 (4H, м), 4,55-4,65 (2H, м), 6,42 (1H, ш с), 6,56 (1H, ш с), 6,68 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,25-7,35 (2H, м), 7,36 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,52 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,64 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,76 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,95-8,05 (2H, м), 8,75 (1H, с), 9,12 (1H, с).

Приклад 275



Одержання 3-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]пропаннітрилу

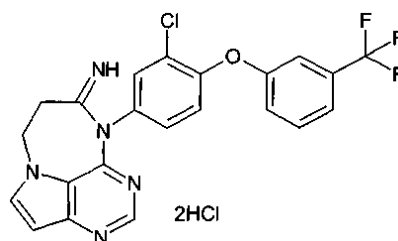
Вказану в заголовку сполуку (2,02 г) одержували як порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 171 використовуючи 4-хлор-5Н-піроло[3,2-д]піримідин (3,07 г), N,N-диметилформамід (30 мл), карбонат калію (4,15 г), 3-бромпропіонітрил (3,48 г), 3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]анілін (2,26 г) і ізопропіловий спирт (20 мл).

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 3,01 (2H, т, J=6,4 Гц), 4,83 (2H, т, J=6,4 Гц), 6,58 (1H, с), 7,2-7,3 (2H, м), 7,31 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,47 (1H, д, J=7,5 Гц), 7,55-7,7 (2H, м), 7,7-7,8 (1H, м), 7,87 (1H, с), 8,37 (1H, с), 8,76 (1H, с).

Приклад 276

91508

346



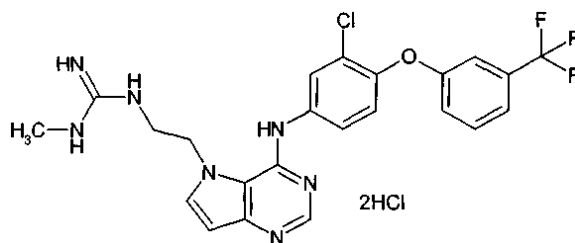
Одержання

6-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-8,9-дигідро-3,5,6,9а-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-іміну дигідрохлориду

12N Хлорид водню/етанол (3 мл) додавали до 3-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]пропаннітрилу (200 мг) при охолодженні льодом, і суміш перемішували при 0°C протягом 2 г. Реакційну суміш концентрували і залишок промивали етилацетатом і діізопропіловим етером одержуючи вказану в заголовку сполуку (161 мг) як порошок.

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 3,55-3,65 (2H, м), 4,7-4,8 (2H, м), 6,75-6,8 (1H, м), 7,4-7,5 (2H, м), 7,5-7,6 (2H, м), 7,65-7,75 (1H, м), 7,94 (1H, с), 8,05-8,1 (1H, м), 8,59 (1H, с), 9,37 (1H, с), 11,29 (1H, с).

Приклад 277



Одержання N-{2-[4-({3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}аміно)-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-5-іл]етил]-N'-метилгуанідину дигідрохлориду

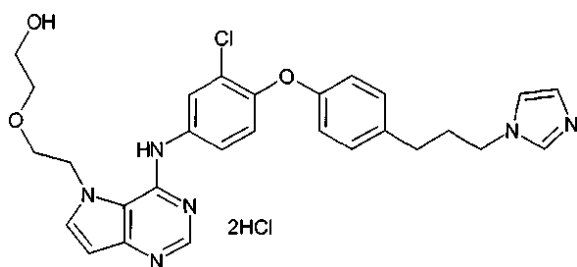
До розчину N-метил-N,N'-біс(трет-бутоксикарбоніл)-1Н-піразол-1-карбоксамідину (138 мг) і етилдїізопропіламіну (0,16 мл) в ацетонітрилі (4 мл) додавали 5-(2-аміноетил)-N-{3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]феніл}-5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-аміну дигідрохлорид (200 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 днів. При охолодженні льодом додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали розсоллом, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент, етилацетат:гексан=80:20→100:0). Одержаний продукт розчиняли в етилацетаті, додавали 4N хлорводнева кислота/етилацетат і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 22 г. Осад збирали фільтруванням, і промивали етилацетатом і діізопропіловим етером одержуючи вказану в заголовку сполуку (98 мг) як порошок.

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 2,57 (3H, д, J=3,3 Гц), 3,5-3,7 (2H, м), 4,8-4,9 (2H, м), 6,72 (1H, с), 7,25-7,3 (2H, м), 7,38 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,4-7,6 (3H, м), 7,6-

347

7,75 (3H, м), 8,01 (2H, д, J=8,1 Гц), 8,75 (1H, с), 10,15 (1H, с).

Приклад 278



Одержання 2-(2-{4-[(3-хлор-4-{4-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]фенокси}феніл)аміно]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл}етокси)етанолу дигідрохлориду

(i) Одержання 3-хлор-4-{4-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]фенокси}нітробензолу

До розчину 4-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]фенолу (405 мг) і 3-хлор-4-фторнітробензолу (370 мг) в N,N-диметилформаміді (4 мл) додавали карбонат калію (415 мг), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. При охолодженні льодом додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали розсолон, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (елюент, етилацетат:гексан=80:20→100:0) одержуючи вказану в заголовку сполуку (669 мг) як масло.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,1-2,25 (2H, м), 2,65 (2H, т, J=7,6 Гц), 3,98 (2H, т, J=6,9 Гц), 6,86 (1H, д, J=9,0 Гц), 6,93 (1H, с), 7,02 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,09 (1H, с), 7,21 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,47 (1H, с), 8,04 (1H, д, J=9,0, 2,7 Гц), 8,38 (1H, д, J=2,7 Гц).

(ii) Одержання 3-хлор-4-{4-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]фенокси}аніліну

До розчину 3-хлор-4-{4-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]фенокси}нітробензолу (669 мг) в метанолі (7 мл) додавали 5% Pt/C (140 мг), і суміш перемішували в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 16 г. 5% Pt/C відфільтровували і фільтрат концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на основному силікагелі (елюент, етилацетат:гексан=80:20→100:0) і потім промивали діетиловим етером і гексаном одержуючи вказану в заголовку сполуку (277 мг) як порошок.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 2,09 (2H, квінтет, J=7,2 Гц), 2,56 (2H, т, J=7,2 Гц), 3,67 (2H, ш с), 3,93 (2H, т, J=7,2 Гц), 6,56 (1H, д, J=8,4, 2,7 Гц), 6,75-6,95 (5H, м), 7,0-7,1 (3H, м), 7,45 (1H, с).

(iii) Одержання 2-(2-{4-[(3-хлор-4-{4-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]фенокси}феніл)аміно]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл}етокси)етанолу дигідрохлориду

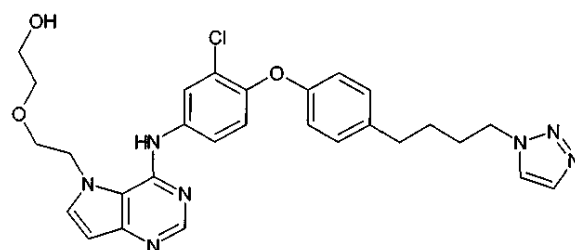
Вказану в заголовку сполуку (99 мг) одержували як порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 138 (ii) і (iii) використовуючи 2-[2-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоат (207 мг), 3-хлор-4-{4-[3-(1H-імідазол-1-

91508

іл)пропіл]фенокси}анілін (197 мг) і тетрагідрофуран (4 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 2,1-2,3 (2H, м), 2,5-2,7 (2H, м), 3,4-3,6 (2H, м), 3,8-3,9 (2H, м), 4,23 (2H, т, J=6,8 Гц), 4,87 (2H, с), 6,71 (1H, д, J=2,4 Гц), 6,92 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,14 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,25 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,6-7,7 (1H, м), 7,70 (1H, с), 7,83 (1H, с), 7,94 (1H, с), 8,04 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,73 (1H, с), 9,22 (1H, с).

Приклад 279



Одержання 2-(2-{4-[(3-хлор-4-{4-[(1H-1,2,3-триазол-1-іл)бутил]фенокси}феніл)аміно]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл}етокси)етанолу

(i) Одержання 3-хлор-4-{4-[(1H-1,2,3-триазол-1-іл)бутил]фенокси}нітробензолу

Вказану в заголовку сполуку (721 мг) одержували як масло за реакцією подібною описаній в Прикладі 278 (i) використовуючи 4-[(1H-1,2,3-триазол-1-іл)бутил]фенол (435 мг), 3-хлор-4-фторнітробензол (370 мг) і N,N-диметилформамід (4 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,6-1,75 (2H, м), 1,9-2,05 (2H, м), 2,68 (2H, т, J=7,4 Гц), 4,43 (2H, т, J=7,2 Гц), 6,85 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,00 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,21 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,53 (1H, с), 7,72 (1H, с), 8,04 (1H, д, J=2,6, 9,2 Гц), 8,37 (1H, д, J=2,6 Гц).

(ii) Одержання 3-хлор-4-{4-[(1H-1,2,3-триазол-1-іл)бутил]фенокси}аніліну

Вказану в заголовку сполуку (626 мг) одержували як масло за реакцією подібною описаній в Прикладі 278 (ii) використовуючи 3-хлор-4-{4-[(1H-1,2,3-триазол-1-іл)бутил]фенокси}нітробензол (711 мг) і етилацетат (10 мл).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,55-1,7 (2H, м), 1,8-2,0 (2H, м), 2,60 (2H, т, J=7,5 Гц), 3,65 (2H, ш с), 4,39 (2H, т, J=7,2 Гц), 6,55 (1H, д, J=8,7, 2,7 Гц), 6,75-6,85 (3H, м), 6,87 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,04 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,49 (1H, д, J=1,0 Гц), 7,69 (1H, д, J=1,0 Гц).

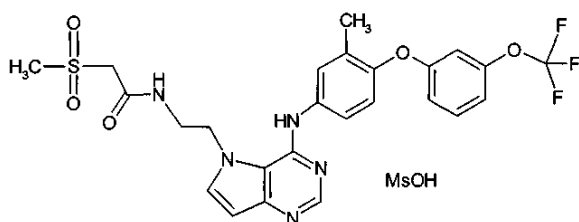
(iii) Одержання 2-(2-{4-[(3-хлор-4-{4-[(1H-1,2,3-триазол-1-іл)бутил]фенокси}феніл)аміно]-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл}етокси)етанолу

Вказану в заголовку сполуку (293 мг) одержували як порошок за реакцією подібною описаній в Прикладі 139 (ii) і (iii) використовуючи 2-[2-(4-хлор-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл)етокси]етилбензоат (346 мг), 3-хлор-4-{4-[(1H-1,2,3-триазол-1-іл)бутил]фенокси}анілін (405 мг) і ізопропіловий спирт (5 мл).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,55-1,7 (2H, м), 1,85-2,0 (2H, м), 2,62 (2H, т, J=7,2 Гц), 3,7-3,75 (2H, м), 3,75-3,8 (2H, м), 4,02 (2H, т, J=4,2 Гц), 4,39 (2H, т, J=6,9 Гц), 4,56 (2H, т, J=4,2 Гц), 6,63 (1H, д, J=3,0 Гц), 6,88 (2H, д, J=8,7 Гц), 6,98 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,08 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,21 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,50 (1H, с),

7,54 (1H, дд, J=8,7, 2,7 Гц), 7,87 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,69 (1H, с), 8,51 (1H, с), 8,73 (1H, с).

Приклад 280



Одержання 2-(метилсульфоніл)-N-{2-[4-((3-метил-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}ацетаміду метансульфонату

Вказану в заголовку сполуку (1,0 г) одержували як безбарвні кристали за реакцією подібною описаній в Прикладі 256 використовуючи 2-(метилсульфоніл)-N-{2-[4-((3-метил-4-[3-(трифторметокси)фенокси]феніл)аміно)-5H-піроло[3,2-d]піримідин-5-іл]етил}ацетамід (900 мг), етилацетат (4,5 мл) і метансульфонову кислоту (0,114 мл).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 2,19 (3H, с), 2,32 (3H, с), 3,05 (3H, с), 3,55 (2H, к, J=6 Гц), 4,06 (2H, с), 4,68 (2H, т, J=6 Гц), 6,65 (1H, д, J=3 Гц), 6,93 (2H, м), 7,12 (2H, м), 7,4-7,6 (3H, м), 7,92 (1H, д, J=3 Гц), 8,70 (2H, м), 9,84 (1H, ш с).

Рецептура Приклад 1 (кількість на таблетку)

(1) Сполука одержана в Прикладі 39	10,0 мг
(2) Лактоза	60,0 мг
(3) Кукурудзяний крохмаль	35,0 мг
(4) Желатин	3,0 мг
(5) Стеарат магнію	2,0 мг

Суміш 10,0 мг сполуки одержаної в Прикладі 39, 60,0 мг лактози і 35,0 мг кукурудзяного крохмалю гранулюють через 1 мм-меш сита використовуючи 0,03 мл 10 ваг.% водного розчину желатину (3,0 мг желатину), після чого гранули сушили при 40°C і знову фільтрували. Одержані гранули змішували з 2,0 мг стеарату магнію і пресували. Таблетки з покриттям одержували нанесенням покриття з цукру, що включає суспензію цукрози, діоксиду титану, тальку і аравійської камеді і полірували бджолиним воском одержуючи таблетки з цукровим покриттям.

Рецептура Приклад 2 (доза на таблетку)

(1) Сполука одержана в Прикладі 39	10,0 мг
(2) Лактоза	70,0 мг
(3) Кукурудзяний крохмаль	50,0 мг
(4) Розчинний крохмаль	7,0 мг
(5) Стеарат магнію	3,0 мг

10,0 мг сполуки одержаної в Прикладі 39 і 3,0 мг стеарату магнію гранулювали використовуючи 0,07 мл водного розчину розчинного крохмалю (7,0 мг розчинного крохмалю), після чого ці гранули сушили і змішували з 70,0 мг лактози і 50,0 мг кукурудзяного крохмалю. Цю суміш пресували одержуючи таблетки.

Експериментальний Приклад 1А Клонування гена HER2 людини і одержання рекомбінантного бакуловірусу

Ген HER2 людини клонували за RT-PCR використовуючи загальну РНК одержану з MCF7 клітин як матриці. Праймер використовуваний для RT-PCR одержували з інформаційної нуклеотидної послідовності (Genbank Accession M11730) гена HER2 шляхом додавання нуклеотидної послідовності, що кодує флаговий пептид і рестриктазу розпізнавальної послідовності до нуклеотидної послідовності (2176-3918 Genbank Accession M11730), що кодує внутрішньоклітинну доменну область HER2, так що протеїн містить N-термінальну Флагову мітку. Нуклеотидна послідовність праймеру показана нижче.

HER2-U:5'-

AATTAAGTCGACATGGACTACAAAGACGATGACG
ACAAGCGACGGCAGCAGAAGATCCGGAAGTAC-3'
(SEQ ID NO:1)

i

HER2-L:

5'-

AATTAAGCATGCTCACACTGGCAGTCCAGACCC
AGGTACTC-3' (SEQ ID NO:2)

RT реакцію проводили використовуючи Superscript First-Strand Synthesis System для RT-PCR (Invitrogen) і PCR реакцію проводили використовуючи набір KOD-плюс (TOYOBO). Одержаний PCR продукт піддавали електрофорезу на агарозному гелі (1%), ДНК фрагмент збільшений з використанням PCR виділяли з гелю, і потім гідролізували рестрикційними ферментами Sal I і Sph I. ДНК оброблену рестрикційними ферментами піддавали електрофорезу на агарозному гелі (1%), і одержаний ДНК фрагмент виділяли і лігували до плазмиди pFASTBAC1 (Invitrogen) гідролізованої рестрикційними ферментами Sal I і Sph I одержуючи експресійну плазмиду pFB-HER2. Нуклеотидну послідовність вставленого фрагменту підтверджували і знаходили, що вона є ідентичною нуклеотидній послідовності (2176-3918 Genbank Accession M11730) внутрішньоклітинного домену HER2. Крім того, використовуючи BAC-TO-BAC Baculovirus Expression System (Invitrogen), одержували рекомбінантний бакуловірус BAC-HER2.

Експериментальний Приклад 1В Одержання протеїну внутрішньоклітинного домену HER2

SF-21 клітини висівали в концентрації 1×10^6 клітин/мл в Sf-900II SFM середовищі (1 л, Invitrogen), що містить 10% сироватки ембріону теляти (сліди), 50 мг/л гентаміцину (Invitrogen) і 0,1% Плуронік F-68 (Invitrogen), і збовтували культуру використовуючи 2 л колбу Ерленмейєра при 27°C, 100 об/хв. Після культивування протягом 24 годин, додавали рекомбінантний бакуловірус BAC-HER2 (13,4 мл) і суміш ще культивували протягом 3 днів. Культуральне середовище центрифугували при 2000 об/хв протягом 5 хв. одержуючи вірусінфіковані клітини. Інфіковані клітини промивали саліном забуференим фосфатом (Invitrogen), центрифугували при тих же самих умовах і клітин консервували при -80°C. Кріоконсервовані клітини розморожували на льоду, суспендували у буфері А (50 mM Tris буфер (30 мл, pH 7,4), що містить 20% гліцерину, 0,15 M NaCl) доповненому Повним інгібітором протеази (Complete Protease Inhibitor) (Boehringer) і руйнували 3 рази в гомогенізаторі Політрон (Kinematica) при 20000 об/хв 30 сек.

Зруйноване середовище освітлювали центрифугуванням при 40000 об/хв 30 хв. і фільтрували через 0,45 мкм фільтр. Фільтрат пропускали через колонку напаквану Анти-FLAG M2 Affinity Gel (4 мл, Sigma) із швидкістю потоку приблизно 0,5 мл/хв. Колонку промивали буфером А і елюювали буфером А, що містить 100 мкг/мл FLAG пептиду. Елюат концентрували з Vivaspin 20 (Vivascience), що має молекулярну вагу відрізу 30K. Концентрат очищали гельфільтруванням використовуючи Hi Load Superdex 200pg 16/60 (Amersham Bioscience) відкалібрований буфером А. Фракції, що містять внутрішньоклітинний домен HER2 збирали, додавали гліцерин до кінцевої концентрації 50% і кріоконсервували при -80°C.

Експериментальний Приклад 1С Визначення інгібувальної активності HER2 кінази

Тестовану сполуку розчинену в диметилсульфоксиді (ДМСО) розводили буфером для реакції кінази (50 mM Tris-HCl (pH 7,5), 5 mM MgCl₂, 5 mM MnCl₂, 2 mM дітіотреїтолу, 0,01% Tween-20). До цього розчину сполуки (10 мкл) додавали буфер реакції кінази (20 мкл), що містить 5 мкг/мл внутрішньоклітинного домену HER2 одержаного в Експериментальному Прикладі 1В і 12,5 мкг/мл субстрату поліпептиду полі-Clu:Тур (4:1) (Sigma). До одержаної суміші додавали 20 мкл розчину АТФ (1,25 мкМ АТФ, 0,05 мкCi [γ -³²P]АТФ), суміш залишали взаємодіяти при 25°C на 10 хв. і реакцію гасили 50 мкл 20% розчину ТСА. Реакційний розчин залишали стояти при 4°C протягом 20 хв і кислотонерозчинну фракцію переносили до GF/C фільтру (PerkinElmer) використовуючи клітинний харвестер (PerkinElmer) і промивали 250 мМ розчином фосфорної кислоти. Після промивання, планшет сушили при 45°C протягом 60 хв, і додавали 35 мкл MicroScinti 0 (PerkinElmer). Вимірювали радіоактивність використовуючи TopCount (PerkinElmer). Розраховували швидкість інгібування HER2 кінази (%) тестованою сполукою за наступною формулою:

Швидкість інгібування (%) = $(1 - (\text{кількість тестованої сполуки-чистий}) / (\text{контроль-чистий})) \times 100$

Кількість розчину, що реагує без додавання сполуки, використовували як "контроль", і кількість розчину без сполуки і внутрішньоклітинного домену HER2 використовували як "чистий". Результати вимірювання швидкості інгібування сполуками показані в Таблиці 1.

В приведеному вище, було показано, що сполуки представленого винаходу в значній мірі інгібують активність HER2 кінази.

Таблиця 1

Приклад № (Сполука №)	Швидкість інгібування (%) при 1,0 мкМ
13	94,9
38	95,9
39	96,1
158	87,0
190	95,9
191	100

Експериментальний Приклад 2А Клонування гена рецептора EGF людини і одержання рекомбінантного бакуловірусу

Ген рецептора EGF людини клонували за RT-PCR використовуючи загальну РНК одержану з А431 клітин як матриці. Праймер використовуваний для RT-PCR одержували з інформаційної нуклеотидної послідовності (Genbank Accession XM_167493) гена рецептора EGF шляхом додавання нуклеотидної послідовності, що кодує флаговий пептид і рестриктазу розпізнавальної послідовності до нуклеотидної послідовності (2182-3810 Genbank Accession XM_167493), що кодує внутрішньоклітинну доменну область внутрішньоклітинного рецептора EGF, так що протеїн містить N-термінальну флагову мітку. Нуклеотидна послідовність праймеру показана нижче.

EGFR-U:

5'-

AATTAAGTCGACATGGACTACAAAGACGATGACG
ACCGAAGGCGCCACATCGTTCGGAAGCGCACG-
3' (SEQ ID NO:3) і

EGFR-L:

5'-

AATTAAGCATGCTCATGCTCCAATAAATTCAGTGC
TTTGTGG-3' (SEQ ID NO:4)

RT реакцію проводили використовуючи Superscript First-Strand Synthesis System для RT-PCR (Invitrogen) і PCR реакцію проводили використовуючи набір KOD-плюс (TOYOBO). Одержаний PCR продукт піддавали електрофорезу на агарозному гелі (1%), ДНК фрагмент збільшений з використанням PCR виділяли з гелю, і потім гідролізували рестрекційними ферментами Sal I і Sph I. ДНК оброблену рестрекційними ферментами піддавали електрофорезу на агарозному гелі (1%), і одержаний ДНК фрагмент виділяли і лігували до плазмиди rFASTBAC1 (Invitrogen) гідролізованої рестрекційними ферментами Sal I і Sph I одержуючи експресійну плазмиду rFB-EGFR. Нуклеотидну послідовність вставленого фрагменту підтверджували і знаходили, що вона є ідентичною нуклеотидній послідовності (2182-3810 Genbank Accession XM_167493) внутрішньоклітинного домену EGFR. Крім того, використовуючи BAC-TO-BAC Baculovirus Expression System (Invitrogen), одержували рекомбінантний бакуловірус BAC-HER2.

Експериментальний Приклад 2В Одержання протеїну внутрішньоклітинного домену EGF

SF-21 клітини висівали в концентрації 1×10^6 клітин/мл в Sf-900II SFM середовищі (1 л, Invitrogen), що містить 10% сироватки ембріону теляти (сліди), 50 мг/л гентаміцину (Invitrogen) і 0,1% Плуронік F-68 (Invitrogen), і збовтували культуру використовуючи 2 л колбу Ерленмейера при 27°C, 100 об/хв. Після культивування протягом 24 годин, додавали рекомбінантний бакуловірус BAC-EGFR (13,4 мл) і суміш ще культивували протягом 3 днів. Культуральне середовище центрифугували при 2000 об/хв протягом 5 хв., одержуючи вірусінфіковані клітини. Інфіковані клітини промивали саліном забуференим фосфатом (Invitrogen), центрифугували при тих же самих умовах і клітини консервували при -80°C. Кріоконсервовані клітини розморожували на льоду, суспендували у буфері

Таблиця 2

А (50 мМ Tris буфер (30 мл, pH 7,4), що містить 20% гліцерину, 0,15 М NaCl) доповненому Повним інгібітором протеази (Complete Protease Inhibitor) (Boehringer) і руйнували 3 рази в гомогенізаторі Політрон (Kinematica) при 20000 об/хв 30 сек. Зруйноване середовище освітлювали центрифугуванням при 40000 об/хв 30 хв. і фільтрували через 0,45 мкм askmnh. Фільтрат пропускали через колонку напаквану Анти-FLAG M2 Affinity Gel (4 мл, Sigma) із швидкістю потоку приблизно 0,5 мл/хв. Колонку промивали буфером А і елюювали буфером А, що містить 100 мкг/мл FLAG пептиду. Елюат концентрували з Vivaspin 20 (Vivascience), що має молекулярну вагу відрізу 30К. Буфер цього концентрату обмінювали використовуючи NAPTM 25 колонку (Amersham Bioscience) відкалібровану буфером А. Фракції, що містять внутрішньоклітинний домер EGF збирали, додавали гліцерин до кінцевої концентрації 50% і кріоконсервували при -80°C.

Експериментальний Приклад 2С Визначення інгібувальної активності рецептора EGF кінази

Тестовану сполуку розчинену в диметилсульфоксиді (DMCO) розводили буфером (50 мМ Tris-HCl (pH 7,5), 5 мМ MgCl₂, 5 мМ MnCl₂, 2 мМ дітіотреїтолу, 0,01% Tween-20). До цього розчину сполуки (5 мкл) додавали буфер (10 мкл), що містить 250 нг/мл протеїну внутрішньоклітинного домену рецептора EGF і 250 нг/мл біотину міченого поліпептидом біотиніл-полі-Clu:Тур (4:1) (CIS bio International). До одержаної суміші додавали буфер (10 мкл), що містить АТФ (5 мМ), суміш залишали взаємодіяти при 25°C на 10 хв. і реакцію гасили 25 мкл стоп-розчину (100 мМ динатрієвої солі EDTA, 62,5 мМ буферу HEPES (pH 7,4), 250 мМ NaCl, 0,1% сироватки альбуміну теляти, 10 мкг/мл кульок донорів стрептавідину AlphaScreen assay (Streptavidin Donor beads: PerkinElmer), 10 мкг/мл кульок акцептора зв'язування антифосфотирозин розпізнавального антитіла PY-100 AlphaScreen assay (Anti-phosphotyrosine (P-Tyr-100) Acceptor beads: PerkinElmer)). Реакційний розчин залишали стояти при 25°C протягом 16 годин і зчитували клітини використовуючи зчитувач планшетів FusionTM (PerkinElmer). Розраховували швидкість інгібування кінази (%) тестованою сполукою за наступною формулою:

Швидкість інгібування (%) = $(1 - (\text{кількість тестованої сполуки-чистий}) / (\text{контроль-чистий})) \times 100$

Кількість розчину, що реагує без додавання сполуки, використовували як "контроль", і кількість розчину без сполуки і АТФ використовували як "чистий". Результати вимірювання швидкості інгібування сполуками показані в Таблиці 2.

В приведеному вище, було показано, що сполуки представленого винаходу в значній мірі інгібують активність EGF кінази.

Приклад № (Сполука №)	Швидкість інгібування (%) при 1,0 мМ
22	98,5
41	98,9
92	98,0
138	99,0
147	96,0
160	97,0

Експериментальний Приклад 3 Інгібувальна дія на проліферацію клітин раку молочної залози BT-474 in vitro

Суспензію BT-474 клітин раку молочної залози людини (100 мкл (6000 клітин)) висівали у 96-лункові мікропланшети і культивували в інкубаторі (37°C, 5% діоксиду вуглецю). На наступний день, додавали 100 мкл розчину кожної сполуки, що тестується, яку перед цим 2-кратно розводили і клітини культивували 5 днів. Після видалення культового середовища, що містить тестовану сполуку, клітини промивали і фіксували 50% трихлороцтовою кислотою, після чого додавали 0,4% (ваг/об) розчин SRB (розчиненого в 1% оцтовій кислоті) для фіксування і мічення протеїну клітин (Skehan et al., Journal of the National Cancer Institute, Vol. 82, pp. 1107-1112, 1990). Після промивання 1% розчином оцтової кислоти, до екстракту пігменту додавали 100 мкл екстракту (10 мМ Tris розчин) і вимірювали абсорбцію при довжині хвилі 550 нм для визначення кількості клітин, що містять протеїн. Беручи як 100% вміст протеїну для контрольної групи, яка відповідає відсутності тестованої сполуки, визначали співвідношення залишкового протеїну для кожної обробленої групи, і розраховували концентрацію сполуки необхідну для досягнення 50% супресії залишкових клітин порівняно з контролем (значення IC₅₀). Результати показані в Таблиці 3.

Таблиця 3

Приклад № (Сполука №)	IC ₅₀ (нМ)
82	<100
92	<100
169	<100
176	<100

Промислова придатність

Згідно з представленим винаходом, забезпечуються піроло[3,2-d]піримідини і піразоло[4,3-d]піримідини, спосіб їх одержання і їх застосування. Ці конденсовані піримідини мають надзвичайну інгібувальну активність по відношенню до тирозинкінази, є низькотоксичними і є достатньо задовільними як фармацевтичні продукти.

Ця заявка ґрунтується на заявках № 165050/2004 і 58231/2005 поданих в Японії, вміст яких включений сюди як посилання.

