



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **105813** (13) **C2**
(51) МПК
A01N 43/90 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

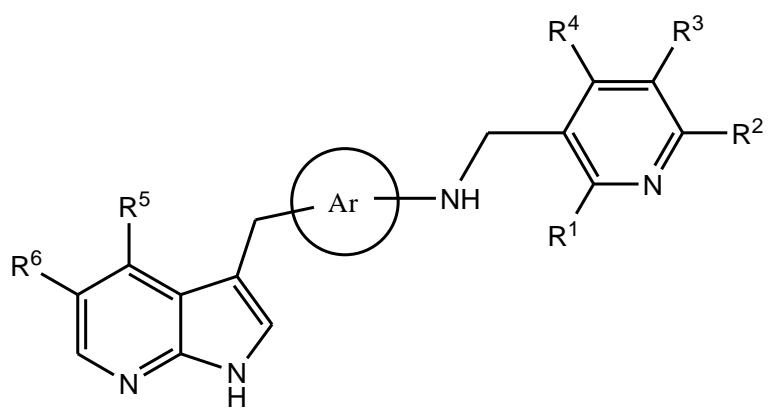
(21) Номер заявки:	а 2012 06695	(72) Винахідник(и):	Жанг Цзячжун (CN/US), Ібрахім Прабха Н. (US), Бремер Раян (US), Співак Вейн (US), Чо Ханна (US)
(22) Дата подання заявки:	04.11.2010	(73) Власник(и):	ПЛЕКСІКОН, ІНК., 91 Bolivar Drive, Suite A, Berkeley, CA 94710, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.06.2014	(74) Представник:	Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр. №9
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/259,093	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2009/0076046 A1; 19.03.2009
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	06.11.2009		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	27.08.2012, Бюл.№ 16		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.06.2014, Бюл.№ 12		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2010/055519, 04.11.2010		

(54) СПОЛУКИ-ІНГІБІТОРИ КІНАЗ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ (ВАРІАНТИ)

(57) Реферат:

Описані сполуки та їх солі, що містять їх склади, їх кон'югати, їх похідні, їх форми та їх застосування. В деяких аспектах та варіантах втілення описувані сполуки або їх солі, що містять їх склади, їх кон'югати, їх похідні або їх форми, мають активність у відношенні Fms протеїнкінази або Fms та Kit протеїнкіназ або Fms та Flt-3 протеїнкіназ. Також описані способи застосування зазначених сполук для лікування захворювань та станів, що включають захворювання та стани, пов'язані з активністю Fms протеїнкінази, Kit протеїнкінази або Flt-3 протеїнкінази, включаючи ревматоїдний артрит, остеоартрит, розсіяний склероз, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит, вовчаковий нефрит, некроз каналців, діабетичну нефропатію, гіпертрофію нирок, гострий мієлоїдний лейкоз, меланому, множинну мієлому, метастатичний рак молочної залози, рак передміхурової залози, рак підшлункової залози, нейрофіброматоз, метастази у мозку та стромальні пухлини шлунково-кишкового тракту.

UA 105813 C2



ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

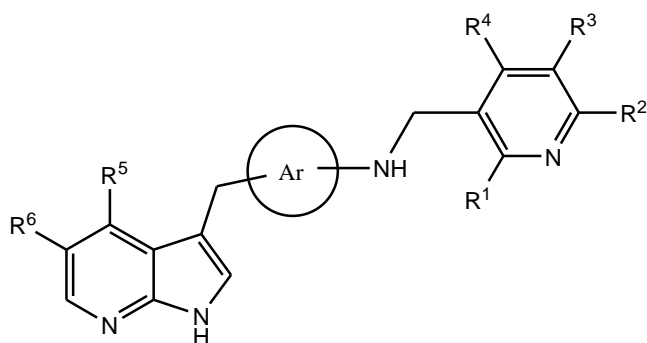
В даному винаході запропоновані нові сполуки та їх застосування. У деяких варіантах втілення запропоновані сполуки являють собою інгібітори Fms кінази. У деяких варіантах втілення запропоновані сполуки являють собою інгібітори i Fms кінази, i Kit кінази. У деяких

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

В деяких аспектах та варіантах втілення, описаних в даній заявці, запропоновані сполуки, а також їх різні солі, склади, що містять їх, кон'югати, їх похідні, їх форми та їх застосування. У деяких варіантах втілення сполуки мають Формулу I', Формулу I, Формулу II', Формулу II, Формулу IIa, Формулу III' або Формулу III, описані нижче. У деяких варіантах втілення сполука селективно інгібує Fms протеїнкіназу у порівнянні з іншими протеїнкіназами, включаючи Kit та Flt-3 протеїнкінази. У деяких варіантах втілення сполуки інгібують Fms протеїнкіназу та Kit протеїнкіназу. У деяких варіантах втілення сполуки інгібують Fms протеїнкіназу та Flt-3 протеїнкіназу. У деяких варіантах втілення сполуки інгібують кожну з Fms протеїнкінази, Kit

Також даний винахід включає способи застосування запропонованих сполук для лікування захворювань та станів, пов'язаних з регуляцією активності будь-якої з Fms протеїнкінази, Kit протеїнкінази та Flt-3 протеїнкінази, включаючи будь-які мутації цих кіназ. Таким чином, запропоноване застосування сполук в терапевтичних способах, що включають модуляцію протеїнкіназ. У деяких варіантах втілення сполуки застосовують в терапевтичних способах, що включають модуляцію Fms кінази, Fms та Kit кіназ, Fms та Flt-3 кіназ або Fms, Kit та Flt-3 кіназ, в тому числі для лікування при ряді показань, що включають, але не обмежуються ними, ревматоїдний артрит, остеоартрит, остеопороз, перипростетичний остеоліз, системний склероз, демієлінізуючі порушення, розсіяний склероз, синдром Шарко-Марі-Тута, аміотрофічний латеральний склероз, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, виразковий коліт, хворобу Крона, імунну тромбоцитопенічну пурпуру, атеросклероз, системний червоний вовчак, утворення мієлоїдних клітин при аутотрансплантації, відторгнення трансплантату, гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит, вовчаковий нефрит, некроз каналців, діабетичну нефропатію, гіпертрофію нирки, діабет I типу, гострий біль, запальний біль, невропатичний біль, гострий мієлоїдний лейкоз, меланому, множинну мієлому, метастатичний рак молочної залози, рак передміхурової залози, рак підшлункової залози, рак легень, рак яєчників, гліоми, гліобластоми, нейрофіброматоз, остеолітичні метастази у кістці, метастази у мозку, стромальні пухлини у шлунково-кишковому тракті та гігантсьоклітинні пухлини.

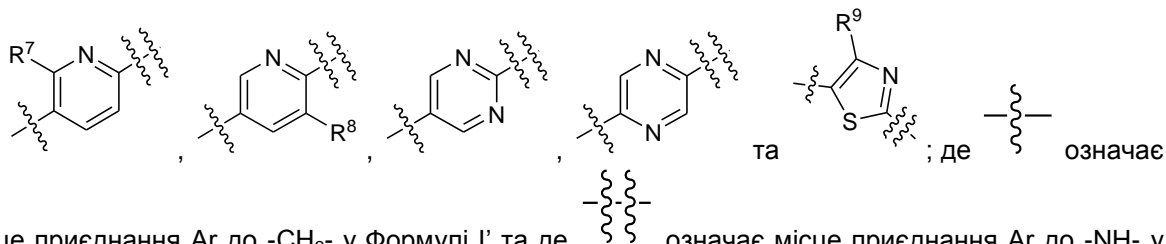
В першому аспекті запропоновані сполуки, що мають структуру, що відповідає представленій нижче Формулі I':



Формула I'

або їх солі, проліки, таутомери або стереоізомери, де:

Ar вибраний з групи, що складається з:



місце приєднання Ag до $-CH_2-$ у Формулі I' та де означає місце приєднання Ag до $-NH-$ у Формулі I';

кожен R^1 , R^2 , R^3 та R^4 незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$, галогену, нижчого алкілу, галогензаміщеного нижчого алкілу, галогензаміщеного нижчого алкокси, алкоксизаміщеного нижчого алкілу, циклоалкіламіно, $-CN$, $-O-R^{40}$, $-S(O)_2-R^{41}$, $-S(O)_2-N(H)-R^{42}$, $-N(H)-R^{42}$, $-N(R^{42})_2$ та $-N(H)-S(O)_2-R^{43}$, за умови, що щонайменше два з R^1 , R^2 , R^3 та R^4 являють собою $-H$, а один з R^1 , R^2 , R^3 та R^4 відрізняється від водню, де:

R^{40} являє собою нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, метоксизаміщений нижчий алкіл або циклоалкіл;

R^{41} , R^{42} та R^{43} являють собою нижчий алкіл;

R^5 вибраний з групи, що складається з $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, нижчого алкілу, галогензаміщеного алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, фенілу, піразолілу, $-CN$, $-O-R^{10}$, $-C(O)-N(H)-R^{11}$, $-C(O)-O-R^{11}$, $-S(O)_2-R^{12}$, $-S(O)_2-N(H)-R^{11}$, $-N(H)-C(O)-R^{12}$ та $-N(H)-S(O)_2-R^{12}$, де піразоліл можливо заміщений нижчим алкілом або гетероциклоалкілом;

R^6 вибраний з групи, що складається з H , галогену, нижчого алкілу, галогензаміщеного алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, фенілу, піразолілу, $-CN$, $-O-R^{13}$, $-C(O)-N(H)-R^{14}$, $-C(O)-O-R^{14}$, $-S(O)_2-R^{15}$, $-S(O)_2-N(H)-R^{14}$, $-N(H)-C(O)-R^{15}$ та $-N(H)-S(O)_2-R^{15}$, де піразоліл можливо заміщений нижчим алкілом або гетероциклоалкілом;

R^7 являє собою H , галоген або нижчий алкіл;

R^8 являє собою H , галоген або нижчий алкокси;

R^9 являє собою H або галоген;

R^{10} та R^{13} незалежно являють собою $-H$, нижчий алкіл, нижчий алкіл, заміщений $-O-CH_3$, нижчий алкіл, заміщений діалкіламіном, або нижчий алкіл, заміщений гетероциклоалкілом;

R^{11} та R^{14} незалежно являють собою водень або нижчий алкіл; та

кожен R^{12} та R^{15} незалежно являє собою нижчий алкіл,

за умови, що сполука відрізняється від сполук, представлених в Таблиці 1.

У деяких варіантах втілення кожен R^1 , R^3 та R^4 незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$, нижчого алкокси, галогену, галогензаміщеного нижчого алкілу, алкоксизаміщеного нижчого алкілу, циклоалкіламіно, $-CN$, $-O-R^{40}$, $-S(O)_2-R^{41}$, $-S(O)_2-N(H)-R^{42}$, $-N(H)-R^{42}$, $-N(R^{42})_2$ та $-N(H)-S(O)_2-R^{43}$, за умови, що щонайменше два з R^1 , R^2 , R^3 та R^4 являють собою $-H$, а R^2 являє собою $-F$, $-Cl$ або $-Br$; або R^1 , R^2 та R^3 являють собою $-H$, а R^4 являє собою $-CF_3$; або R^1 та R^4 являють собою $-H$, R^2 являє собою $-O-CH_3$, а R^3 являє собою $-F$; або R^2 та R^4 являють собою $-H$, R^1 являє собою $-O-CH_3$, а R^3 являє собою $-F$;

R^5 вибраний з групи, що складається з $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, нижчого алкілу, фторзаміщеного нижчого алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, фенілу, піразолілу, $-CN$, $-O-R^{10}$, $-C(O)-N(H)-R^{11}$, $-C(O)-O-R^{11}$, $-S(O)_2-R^{12}$, $-S(O)_2-N(H)-R^{11}$, $-N(H)-C(O)-R^{12}$ та $-N(H)-S(O)_2-R^{12}$, де піразоліл можливо заміщений нижчим алкілом або гетероциклоалкілом;

R^6 вибраний з групи, що складається з $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, нижчого алкілу, фторзаміщеного нижчого алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, фенілу, піразолілу, $-CN$, $-O-R^{13}$, $-C(O)-N(H)-R^{14}$, $-C(O)-O-R^{14}$, $-S(O)_2-R^{15}$, $-S(O)_2-N(H)-R^{14}$, $-N(H)-C(O)-R^{15}$ та $-N(H)-S(O)_2-R^{15}$, де піразоліл можливо заміщений нижчим алкілом або гетероциклоалкілом;

R^7 являє собою $-H$, $-F$, $-Cl$ або $-CH_3$;

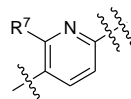
R^8 являє собою $-H$, $-F$, $-Cl$ або $-O-CH_3$;

R^9 являє собою $-H$ або $-Cl$;

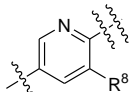
R^{10} та R^{13} незалежно являють собою $-H$, нижчий алкіл, нижчий алкіл, заміщений $-O-CH_3$, нижчий алкіл, заміщений діалкіламіном, або нижчий алкіл, заміщений гетероциклоалкілом;

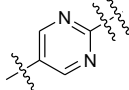
R^{11} та R^{14} незалежно являють собою водень або нижчий алкіл; та

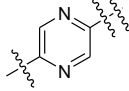
R^{12} та R^{15} незалежно являють собою нижчий алкіл.



У деяких варіантах втілення Ag являє собою , де R^7 визначений у даному описі.

У деяких варіантах втілення Ag являє собою , де R^8 визначений у даному описі.

У деяких варіантах втілення Ag являє собою .

У деяких варіантах втілення Ag являє собою .

У деяких варіантах втілення Ag являє собою , де R^9 визначений у даному описі.

У деяких варіантах втілення R^1 , R^3 та R^4 являють собою H , а R^2 являє собою галоген. У інших варіантах втілення R^1 , R^2 та R^3 являють собою $-H$, а R^4 являє собою галогензаміщений нижчий алкіл. У інших варіантах втілення R^1 та R^4 являють собою $-H$, а R^2 являє собою нижчий алкокси. У деяких варіантах втілення R^3 являє собою галоген. У інших варіантах втілення R^2 та R^4 являють собою $-H$, R^1 являє собою нижчий алкокси, а R^3 являє собою галоген. В деяких випадках i) R^1 , R^2 та R^3 являють собою $-H$, а R^4 являє собою CF_3 ; або ii) R^1 та R^4 являють собою $-H$, а R^2 являє собою $-OCH_3$; або iii) R^3 являє собою F ; або iv) R^2 та R^4 являють собою $-H$, R^1 являє собою OCH_3 , а R^3 являє собою F . Змінні R^5 , R^6 та Ag визначені у даному описі.

У деяких варіантах втілення сполук Формули I' R^5 являє собою $-H$, $-Cl$, $-Br$, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкініл, циклоалкіл, феніл, піразоліл, $-CN$, $-O-R^{10}$, $-C(O)-N(H)-R^{11}$, $-C(O)-O-R^{11}$, $-S(O)_2-R^{12}$, $-S(O)_2-N(H)-R^{11}$, $-N(H)-C(O)-R^{12}$ та $-N(H)-S(O)_2-R^{12}$, де піразоліл можливо заміщений нижчим алкілом або гетероциклоалкілом. В деяких випадках R^5 являє собою H . Всі інші змінні визначені у даному описі.

У деяких варіантах втілення сполук Формули I' R^5 являє собою $-H$. У деяких варіантах втілення R^5 являє собою $-H$, а R^6 являє собою $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CN$, $-O-CH_3$, $-S(O)_2-CH_3$, $-C(O)-NH-CH_3$, $-C(O)-O-CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$ або циклопропіл. Всі інші змінні визначені у даному описі.

У деяких варіантах втілення сполук Формули I' R^6 вибраний з групи, що складається з H , галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси, фторзаміщеного нижчого алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, фенілу, піразолілу, $-CN$, $-O-R^{13}$, $-C(O)-N(H)-R^{14}$, $-C(O)-O-R^{14}$, $-S(O)_2-R^{15}$, $-S(O)_2-N(H)-R^{14}$, $-N(H)-C(O)-R^{15}$ та $-N(H)-S(O)_2-R^{15}$, де піразоліл можливо заміщений нижчим алкілом або гетероциклоалкілом. В деяких випадках R^6 являє собою галоген, нижчий алкіл або фторзаміщений нижчий алкіл. Всі інші змінні визначені у даному описі.

У деяких варіантах втілення сполук Формули I' R^6 являє собою $-H$, а R^5 являє собою $-H$, $-Cl$, $-CN$, $-C\equiv CH$, $-O-CH_3$ або феніл. У інших варіантах втілення R^6 являє собою галоген, нижчий алкіл, нижчий алкокси або фторзаміщений нижчий алкіл. У інших варіантах втілення R^6 являє собою галоген, метил, метокси, трифторметил або CN . Всі інші змінні визначені у даному описі.

У деяких варіантах втілення сполук Формули I' R^7 являє собою галоген або нижчий алкіл. У інших варіантах втілення R^7 являє собою H , $-F$, $-Cl$, $-Br$ або $-CH_3$. Всі інші змінні визначені у даному описі.

У деяких варіантах втілення сполук Формули I' R^8 являє собою H , галоген або нижчий алкокси. У інших варіантах втілення R^8 являє собою H , $-F$, $-Cl$, $-Br$ або $-OCH_3$. Всі інші змінні визначені у даному описі.

У деяких варіантах втілення сполук Формули I' R^9 являє собою галоген. У інших варіантах втілення R^9 являє собою $-H$ або $-Cl$. Всі інші змінні визначені у даному описі.

У деяких варіантах втілення сполук Формули I' R^1 , R^3 та R^4 являють собою $-H$; R^2 являє собою $-F$, $-Cl$ або $-Br$; а R^5 являє собою $-H$. У деяких варіантах втілення R^1 , R^3 та R^4 являють собою $-H$; R^2 являє собою $-F$, $-Cl$ або $-Br$; R^5 являє собою $-H$; а R^6 являє собою $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CN$, $-O-CH_3$, $-S(O)_2-CH_3$, $-C(O)-NH-CH_3$, $-C(O)-O-CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$ або циклопропіл. Всі інші змінні визначені у даному описі.

У деяких варіантах втілення сполук Формули I' R^1 , R^3 та R^4 являють собою $-H$; R^2 являє собою $-F$, $-Cl$ або $-Br$; а R^6 являє собою $-H$. У деяких варіантах втілення R^1 , R^3 та R^4 являють собою $-H$, R^2 являє собою $-F$, $-Cl$ або $-Br$; R^6 являє собою $-H$; а R^5 являє собою $-H$, $-Cl$, $-CN$, $-C\equiv CH$, $-O-CH_3$ або феніл. Всі інші змінні визначені у даному описі.

У деяких варіантах втілення сполук Формули I' R^1 , R^2 та R^3 являють собою -H; R^4 являє собою $-CF_3$; а R^5 являє собою -H. У деяких варіантах втілення R^1 , R^2 та R^3 являють собою -H; R^4 являє собою $-CF_3$; R^5 являє собою H; а R^6 являє собою -H, -F, -Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, -CN, $-O-CH_3$, $-S(O)_2-CH_3$, $-C(O)-NH-CH_3$, $-C(O)-O-CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$ або циклопропіл. Всі інші змінні визначені у даному описі.

У деяких варіантах втілення сполук Формули I' R^1 , R^2 та R^3 являють собою -H; R^4 являє собою $-CF_3$; а R^6 являє собою -H. У деяких варіантах втілення R^1 , R^2 та R^3 являють собою -H; R^4 являє собою $-CF_3$; R^6 являє собою -H; а R^5 являє собою -H, -Cl, -CN, $-C\equiv CH$, $-O-CH_3$ або феніл. Всі інші змінні визначені у даному описі.

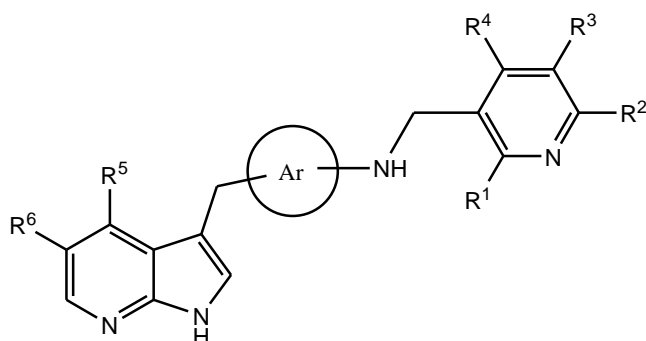
У деяких варіантах втілення сполук Формули I' R^1 та R^4 являють собою -H; R^2 являє собою $-O-CH_3$; R^3 являє собою -F; а R^5 являє собою -H. У деяких варіантах втілення R^1 та R^4 являють собою -H; R^2 являє собою $-O-CH_3$; R^3 являє собою -F; R^5 являє собою -H; а R^6 являє собою -H, -F, -Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, -CN, $-O-CH_3$, $-S(O)_2-CH_3$, $-C(O)-NH-CH_3$, $-C(O)-O-CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$ або циклопропіл. Всі інші змінні визначені у даному описі.

У деяких варіантах втілення сполук Формули I' R^1 та R^4 являють собою -H; R^2 являє собою $-O-CH_3$; R^3 являє собою -F; а R^6 являє собою -H. У деяких варіантах втілення R^1 та R^4 являють собою -H; R^2 являє собою $-O-CH_3$; R^3 являє собою -F; R^6 являє собою -H; а R^5 являє собою -H, -Cl, -CN, $-C\equiv CH$, $-O-CH_3$ або феніл. Всі інші змінні визначені у даному описі.

У деяких варіантах втілення сполук Формули I' R^2 та R^4 являють собою -H; R^1 являє собою $-O-CH_3$; R^3 являє собою -F; а R^5 являє собою -H. У деяких варіантах втілення R^2 та R^4 являють собою -H; R^1 являє собою $-O-CH_3$; R^3 являє собою -F; R^5 являє собою -H; а R^6 являє собою -H, -F, -Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, -CN, $-O-CH_3$, $-S(O)_2-CH_3$, $-C(O)-NH-CH_3$, $-C(O)-O-CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$ або циклопропіл. Всі інші змінні визначені у даному описі.

У деяких варіантах втілення сполук Формули I' R^2 та R^4 являють собою -H; R^1 являє собою $-O-CH_3$; R^3 являє собою -F; а R^6 являє собою -H. У деяких варіантах втілення R^2 та R^4 являють собою -H; R^1 являє собою $-O-CH_3$; R^3 являє собою -F; R^6 являє собою -H; а R^5 являє собою -H, -Cl, -CN, $-C\equiv CH$, $-O-CH_3$ або феніл. Всі інші змінні визначені у даному описі.

У іншому аспекті запропоновані сполуки, що мають структуру, що відповідає представлений далі Формулі I:

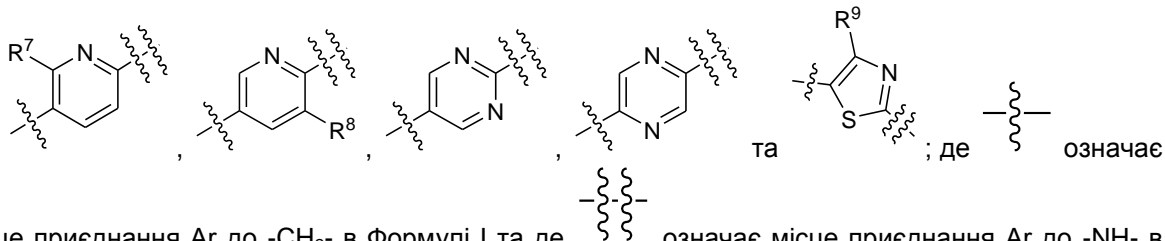


Формула I

або їх солі, проліки, таутомери або стереоізомери,

де:

Ag вибраний з групи, що складається з:



місце приєднання Ag до $-CH_2-$ в Формулі I та де означає місце приєднання Ag до $-NH-$ в Формулі I;

R^1 , R^3 та R^4 являють собою -H, а R^2 являє собою -F, -Cl або -Br; або R^1 , R^2 та R^3 являють собою -H, а R^4 являє собою $-CF_3$; або R^1 та R^4 являють собою -H, R^2 являє собою $-O-CH_3$, а R^3 являє собою -F; або R^2 та R^4 являють собою -H, R^1 являє собою $-O-CH_3$, а R^3 являє собою -F;

R^5 вибраний з групи, що складається з -H, -F, -Cl, -Br, нижчого алкілу, фторзаміщеного нижчого алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, фенілу, піразолілу, -CN, $-O-R^{10}$,

-C(O)-N(H)-R¹¹, -C(O)-O-R¹¹, -S(O)₂-R¹², -S(O)₂-N(H)-R¹¹, -N(H)-C(O)-R¹² та -N(H)-S(O)₂-R¹², де піразоліл можливо заміщений нижчим алкілом або гетероциклоалкілом;

5 R⁶ вибраний з групи, що складається з -H, -F, -Cl, -Br, нижчого алкілу, фторзаміщеного нижчого алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, фенілу, піразолілу, -CN, -O-R¹³, -C(O)-N(H)-R¹⁴, -C(O)-O-R¹⁴, -S(O)₂-R¹⁵, -S(O)₂-N(H)-R¹⁴, -N(H)-C(O)-R¹⁵ та -N(H)-S(O)₂-R¹⁵, де піразоліл можливо заміщений нижчим алкілом або гетероциклоалкілом;

R^7 являє собою $-H$, $-F$, $-Cl$ або $-CH_3$;

R^8 являє собою $-H$, $-F$, $-Cl$ або $-O-CH_3$;

R⁹ являє собою -H або -Cl:

10 R¹⁰ та R¹² незалежно являють собою -H, нижчий алкіл, нижчий алкіл, заміщений -O-CH₃, нижчий алкіл, заміщений діалкіламіном, або нижчий алкіл, заміщений гетероциклоалкілом;

R^{11} та R^{14} незалежно являють собою водень або нижчий алкіл; та

R^{12} та R^{15} незалежно являють собою нижчий алкіл.

У деяких варіантах втілення сполук Формули I R^5 являє собою -H. У деяких варіантах втілення R^5 являє собою -H, а R^6 являє собою -H, -F, -Cl, -CH₃, -CF₃, -CN, -O-CH₃, -S(O)₂-CH₃, -C(O)-NH-CH₃, -C(O)-O-CH₃, -NHC(O)CH₃, -NHS(O)₂CH₃ або циклопропіл.

У деяких варіантах втілення сполук Формули I R^6 являє собою -H. У деяких варіантах втілення R^6 являє собою -H, а R^5 являє собою -H, -Cl, -CN, -C≡CH, -O-CH₃ або феніл.

У деяких варіантах втілення сполук Формули I R^1 , R^3 та R^4 являють собою -H; R^2 являє собою -F, -Cl або -Br; а R^5 являє собою -H. У деяких варіантах втілення R^1 , R^3 та R^4 являють собою -H; R^2 являє собою -F, -Cl або -Br; R^5 являє собою -H; а R^6 являє собою -H, -F, -Cl, -CH₃, -CF₃, -CN, -O-CH₃, -S(O)₂-CH₃, -C(O)-NH-CH₃, -C(O)-O-CH₃, -NHC(O)CH₃, -NHS(O)₂CH₃ або циклопропіл.

У деяких варіантах втілення сполук Формули I R^1 , R^3 та R^4 являють собою -H; R^2 являє собою -F, -Cl або -Br; а R^6 являє собою -H. У деяких варіантах втілення R^1 , R^3 та R^4 являють собою -H; R^2 являє собою -F, -Cl або -Br; R^6 являє собою -H; а R^5 являє собою -H, -Cl, -CN, -C≡CH, -O-CH₃ або феніл.

У деяких варіантах втілення сполук Формули I R^1 , R^2 та R^3 являють собою -H; R^4 являє собою -CF₃; а R^5 являє собою -H. У деяких варіантах втілення R^1 , R^2 та R^3 являють собою -H; R^4 являє собою -CF₃; R^5 являє собою -H; а R^6 являє собою -H, -F, -Cl, -CH₃, -CF₃, -CN, -O-CH₃, -S(O)₂-CH₃, -C(O)-NH-CH₃, -C(O)-O-CH₃, -NHC(O)CH₃, -NHS(O)₂CH₃ або циклопропіл.

У деяких варіантах втілення сполук Формули I R^1 , R^2 та R^3 являють собою -H; R^4 являє собою -CF₃; а R^6 являє собою -H. У деяких варіантах втілення R^1 , R^2 та R^3 являють собою -H; R^4 являє собою -CF₃; R^6 являє собою -H; а R^5 являє собою -H, -Cl, -CN, -C≡CH, -O-CH₃ або феніл.

У деяких варіантах втілення сполук Формули I R^1 та R^4 являють собою -H; R^2 являє собою -O-CH₃; R^3 являє собою -F; а R^5 являє собою -H. У деяких варіантах втілення R^1 та R^4 являють собою -H; R^2 являє собою -O-CH₃; R^3 являє собою -F; R^5 являє собою -H; а R^6 являє собою -H, -F, -Cl, -CH₃, -CF₃, -CN, -O-CH₃, -S(O)₂-CH₃, -C(O)-NH-CH₃, -C(O)-O-CH₃, -NHC(O)CH₃, -NHS(O)₂CH₃ або циклопропіл.

У деяких варіантах втілення сполук Формули I R¹ та R⁴ являють собою -H; R² являє собою -O-CH₃; R³ являє собою -F; а R⁶ являє собою -H. У деяких варіантах втілення R¹ та R⁴ являють собою -H; R² являє собою -O-CH₃; R³ являє собою -F; R⁶ являє собою -H; а R⁵ являє собою -H, -Cl, -CN, -C≡CH, -O-CH₃ або феніл.

У деяких варіантах втілення сполук Формули I R^2 та R^4 являють собою -H; R^1 являє собою -O-CH₃; R^3 являє собою -F; а R^5 являє собою -H. У деяких варіантах втілення R^2 та R^4 являють собою -H; R^1 являє собою -O-CH₃; R^3 являє собою -F; R^5 являє собою -H; а R^6 являє собою -H, -F, -Cl, -CH₃, -CF₃, -CN, -O-CH₃, -S(O)₂-CH₃, -C(O)-NH-CH₃, -C(O)-O-CH₃, -NHC(O)CH₃, -NHS(O)₂CH₃ або циклопропіл.

У деяких варіантах втілення сполук Формули I R^2 та R^4 являють собою -H; R^1 являє собою -O-CH₃; R^3 являє собою -F; а R^6 являє собою -H. У деяких варіантах втілення R^2 та R^4 являють собою -H; R^1 являє собою -O-CH₃; R^3 являє собою -F; R^6 являє собою -H; а R^5 являє собою -H, -Cl, -CN, -C≡CH, -O-CH₃ або феніл.

В одному з варіантів втілення сполук Формули І та І' сполука вибрана з групи, що складається з:

[5-(5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-1497),

(6-хлорпіридин-3-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (Р-1498),

(6-хлорпіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-1499),

[illegible]

[illegible]

[illegible]

- N-(3-{2-фтор-6-[(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)ацетаміду (P-1673),
- N-(3-{2-фтор-6-[(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)метансульфонаміду (P-1677),
- 5 N-(3-{2-фтор-6-[(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)метансульфонаміду (P-1680),
- N-(3-{2-фтор-6-[(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)метансульфонаміду (P-1681),
- 10 [6-фтор-5-(5-метансульфоніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-1685),
- (6-хлорпіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метансульфоніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-1687),
- [6-фтор-5-(5-метансульфоніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-1688),
- 15 [6-фтор-5-(5-метансульфоніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-1689),
- метилового ефіру 3-{2-фтор-6-[(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти (P-1693),
- метиламіду 3-{2-фтор-6-[(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти (P-1694),
- 20 метиламіду 3-{2-фтор-6-[(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти (P-1696),
- метиламіду 3-{6-[(6-хлорпіридин-3-ілметил)аміно]-2-фторпіридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти (P-1697),
- 25 метиламіду 3-{2-фтор-6-[(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти (P-1698),
- (5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-{6-фтор-5-[5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил]піридин-2-іл]аміну (P-1703),
- (5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-{6-фтор-5-[5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил]піридин-2-іл]аміну (P-1704),
- 30 (6-хлорпіридин-3-ілметил)-{6-фтор-5-[5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил]піридин-2-іл]аміну (P-1706),
- {6-фтор-5-[5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил]піридин-2-іл]-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-1707),
- 35 [5-(4-етиніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-1711),
- (6-хлорпіридин-3-ілметил)-[5-(4-етиніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-1713),
- [5-(4-етиніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-1714),
- 40 [5-(4-етиніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-1715),
- 3-{6-[(6-хлорпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонітрилу (P-1720),
- 45 3-{6-[(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонітрилу (P-1721),
- 3-{6-[(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонітрилу (P-1722),
- 3-{6-[(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонітрилу (P-1726),
- 50 (6-бромпіридин-3-ілметил)-[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2002),
- (6-хлорпіридин-3-ілметил)-[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2003),
- 55 [5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-фторпіридин-3-ілметил)аміну (P-2004),
- (5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2040),
- (5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2041),
- 60

(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2042),

(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2048),

5 (5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2049),

(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2061),

10 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2062),

[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2063),

[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2064),

15 [5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2070),

(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2073),

20 (6-хлорпіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2078),

(6-хлорпіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2088),

[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2152),

25 (5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]аміну (P-2153),

[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2165),

30 [5-(4-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2170),

(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(4-феніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2171),

5-[5-(5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-6-фтор-N-[(5-фтор-6-метокси-3-піридил)метил]піридин-2-аміну (P-2203),

35 3-[[2-фтор-6-[(5-фтор-6-метокси-3-піридил)метиламіно]-3-піридил]метил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрилу (P-2204),

6-хлор-N-[(5-фтор-2-метокси-3-піридил)метил]-5-[(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-аміну (P-2205),

40 6-фтор-N-[(5-фтор-6-метокси-3-піридил)метил]-5-[[5-(трифторметил)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил]піридин-2-аміну (P-2206) та

будь-яких їх солей, проліків, таутомерів або стереоізомерів.

У деяких варіантах втілення сполук Формули I та I' R⁷ відрізняється від водню. Всі інші змінні визначені у даному описі.

45 У одній з груп варіантів втілення сполук Формули I та I' R⁶ та R⁷ одночасно не являють собою H. Всі інші змінні визначені у даному описі.

У іншій групі варіантів втілення сполук Формули I та I', якщо R⁷ являє собою галоген, тоді R⁶ відрізняється від H, галогену, гетероарилу, CN або нижчого алкілу. В деяких випадках, якщо R⁷ являє собою Cl, тоді R⁶ відрізняється від H, Cl, піразолілу, CN або CH₃. Всі інші змінні визначені у даному описі.

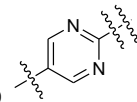
50 У іншій групі варіантів втілення сполук Формули I та I', якщо R⁷ являє собою галоген, тоді R⁶ відрізняється від галогензаміщеного нижчого алкілу. В деяких випадках, якщо R⁷ являє собою Cl, тоді R⁶ відрізняється від CF₃. Всі інші змінні визначені у даному описі.

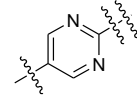
У одній з груп варіантів втілення сполук Формули I та I', якщо R⁷ являє собою галоген, тоді R² відрізняється від галогензаміщеного нижчого алкілу або нижчого алкокси. В деяких випадках, якщо R⁷ являє собою F, тоді R² відрізняється від CF₃ або -OCH₃. Всі інші змінні визначені у даному описі.

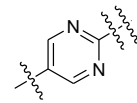
60 У іншій групі варіантів втілення сполук Формули I та I', якщо R⁷ являє собою галоген, тоді R⁶ відрізняється від галогену, нижчого алкокси, водню або CN. В деяких випадках, якщо R⁷ являє собою -F, то R⁶ відрізняється від Cl, OCH₃, водню або CN. У інших випадках, якщо R⁷ являє собою -F, тоді R³ відрізняється від F. Всі інші змінні визначені у даному описі.

У одній з груп варіантів втілення сполук Формули I та I' якщо R^7 являє собою водень, тоді R^6 відрізняється від галогену, нижчого алкілу, CN або нижчого алкокси. В деяких випадках, якщо R^7 являє собою водень, тоді R^6 відрізняється від H, Cl, F, CH_3 , CN, $-OCH_3$. Всі інші змінні визначені у даному описі.

- 5 У іншій групі варіантів втілення сполук Формули I та I', якщо R^9 являє собою галоген, тоді R^6 відрізняється від H або галогену. В деяких випадках, якщо R^9 являє собою Cl, тоді R^6 відрізняється від H або Cl. Всі інші змінні визначені у даному описі.

У іншій групі варіантів втілення сполук Формули I та I', якщо Ag являє собою , тоді R^6 відрізняється від водню. Всі інші змінні визначені у даному описі.

- 10 У іншій групі варіантів втілення сполук Формули I та I', якщо Ag являє собою , тоді R^1 , R^2 , R^3 та R^4 одночасно не є воднем. Всі інші змінні визначені у даному описі.

У іншій групі варіантів втілення сполук Формули I та I', якщо Ag являє собою , тоді R^2 відрізняється від галогензаміщеного нижчого алкілу, наприклад, в одному з варіантів втілення R^2 відрізняється від CF_3 . Всі інші змінні визначені у даному описі.

- 15 Сполуки, виключені з Формули I' та Формули I, перераховані в Таблиці 1 нижче.

Таблиця 1

- [6-хлор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0174),
 [6-хлор-5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0176),
 {6-хлор-5-[5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил]піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0179),
 [5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0186),
 [6-фтор-5-(5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0187),
 [6-фтор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0188),
 3-{2-хлор-6-[(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил (P-0232),
 [6-хлор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0233),
 [6-хлор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0234),
 [6-фтор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-0378),
 [5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-0379),
 (5-фторпіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0414),
 3-{2-фтор-6-[(5-фторпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил (P-0415),
 3-[6-(4-хлорбензиламіно)-2-фторпіридин-3-ілметил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил (P-0432),
 піридин-3-ілметил-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0094),
 (2-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0215),
 (6-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0219),
 (5-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0222),
 (5-фторпіридин-3-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0230),

3-{6-[(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрил (P-0273),

(6-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0282),

5 3-{6-[(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрил (P-0284),

(2-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0285),

10 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-0286),

3-{6-[(2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрил (P-0287),

[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)амін (P-0324),

15 [5-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-0331),

(6-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0332),

20 (2-морфолін-4-ілпіридин-3-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0347),

(2,6-диметоксипіридин-3-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0370),

(6-циклопентилоксипіридин-3-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0374),

25 [5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-[2-(2,2,2-трифторетокси)піридин-3-ілметил]амін (P-0376),

(5-хлорпіридин-3-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-0400),

[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-[6-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-3-ілметил]амін (P-0409),

30 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0181),

[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0182),

[4-хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]піридин-3-ілметиламін (P-0164),

35 [4-хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0173),

[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]піридин-3-ілметиламін (P-0422),

[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0429),

40 2,2-диметил-*N*-(3-{[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил}піридин-2-іл)пропіонамід (P-0384),

метил-(3-{[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил}піридин-2-іл)амін (P-0385),

45 диметил-(3-{[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил}піридин-2-іл)амін (P-0399),

[4-хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(3-фторпіридин-4-ілметил)амін (P-0200),

[4-хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]піридин-3-ілметиламін (P-0236),

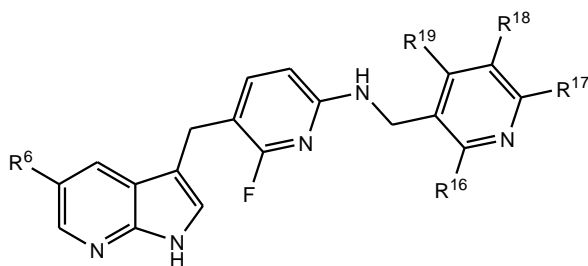
50 [4-хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(5-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-0241),

[4-хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-0242),

55 [4-хлор-5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-0247) та

[4-хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(5-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-0207).

Згідно другого аспекту в даному винаході запропоновані сполуки, що мають Формулу II':



Формула II'

або їх солі, проліки, таутомери або стереоізомери,

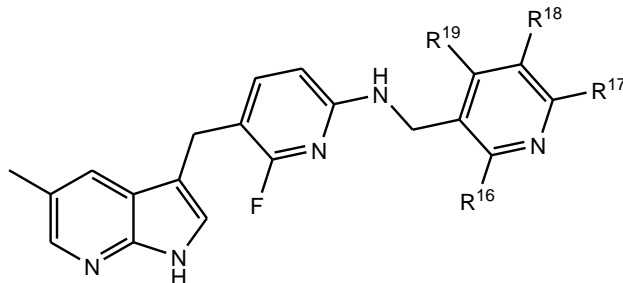
де:

кожен R^{16} , R^{17} , R^{18} та R^{19} незалежно вибраний з групи, що складається з H, галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси, галогензаміщеного нижчого алкілу, алкоксизаміщеного нижчого алкілу, циклоалкіламіно, -CN, -O- R^{20} , -S(O)₂- R^{21} , -S(O)₂-N(H)- R^{22} , -N(H)- R^{22} , -N(R^{22})₂ та -N(H)-S(O)₂- R^{23} , за умови, що щонайменше два з R^{16} , R^{17} , R^{18} та R^{19} являють собою -H;

R^{20} являє собою алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, метоксизаміщений нижчий алкіл або циклоалкіл; R^{21} являє собою нижчий алкіл; R^{22} являє собою нижчий алкіл; та R^{23} являє собою нижчий алкіл.

У деяких варіантах втілення сполук Формули II' R^6 вибраний з групи, що складається з галогену, нижчого алкілу, фторзаміщеного нижчого алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, фенілу, піразолілу, -CN, -O- R^{13} , -C(O)-N(H)- R^{14} , -C(O)-O- R^{14} , -S(O)₂- R^{15} , -S(O)₂-N(H)- R^{14} , -N(H)-C(O)- R^{15} та -N(H)-S(O)₂- R^{15} , де піразоліл можливо заміщений нижчим алкілом або гетероциклоалкілом. В деяких випадках R^6 являє собою F, Cl, Br, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкеніл, -CN, -C(O)-N(H)- R^{14} , -N(H)-C(O)- R^{15} , -C(O)-O- R^{14} , -S(O)₂- R^{15} , -S(O)₂-N(H)- R^{14} або -N(H)-S(O)₂- R^{15} . У інших випадках R^6 являє собою метил, етил, пропіл, бутил, феніл або гексил. Всі інші змінні визначені у даному описі.

У деяких варіантах втілення запропоновані сполуки, що мають структуру, що відповідає представленій нижче Формулі II:



Формула II

або їх солі, проліки, таутомери або стереоізомери,

де:

R^{16} , R^{17} , R^{18} та R^{19} незалежно вибрані з групи, що складається з -H, -F, -Cl, -Br, нижчого алкілу, фторзаміщеного нижчого алкілу, метоксизаміщеного нижчого алкілу, циклоалкіламіно, -CN, -O- R^{20} , -S(O)₂- R^{21} , -S(O)₂-N(H)- R^{22} , -N(H)- R^{22} , -N(R^{22})₂ та -N(H)-S(O)₂- R^{23} , за умови, що щонайменше два з R^{16} , R^{17} , R^{18} та R^{19} являють собою -H;

R^{20} являє собою нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, метоксизаміщений нижчий алкіл або циклоалкіл;

R^{21} являє собою нижчий алкіл;

R^{22} являє собою нижчий алкіл; та

R^{23} являє собою нижчий алкіл.

У деяких варіантах втілення сполук Формули II та II' кожен R^{16} , R^{17} , R^{18} та R^{19} незалежно вибраний з групи, що складається з -H, -F, -Cl, -Br, нижчого алкілу, фторзаміщеного нижчого алкілу, метоксизаміщеного нижчого алкілу, циклоалкіламіно, -CN, -O- R^{20} , -S(O)₂- R^{21} , -S(O)₂-N(H)- R^{22} , -N(H)- R^{22} , -N(R^{22})₂ та -N(H)-S(O)₂- R^{23} , за умови, що щонайменше два з R^{16} , R^{17} , R^{18} та R^{19} являють собою -H. У деяких варіантах втілення R^{17} та R^{19} являють собою H, галоген або нижчий алкіл. Всі інші змінні визначені у даному описі.

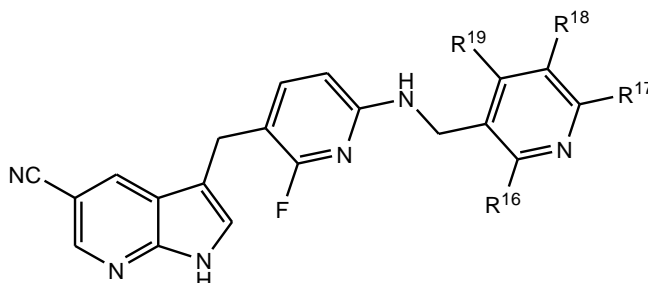
-N(H)-R²² або -N(R²²)₂. У деяких варіантах втілення R¹⁶ та R¹⁹ являють собою H; а R¹⁷ та R¹⁸ незалежно являють собою -F, -Cl, CF₃, -O-CH₃ або -N(CH₃)₂. У деяких варіантах втілення R¹⁶ та R¹⁹ являють собою H; а R¹⁷ та R¹⁸ незалежно являють собою -F або -O-CH₃. Всі інші змінні визначені у даному описі.

5 У деяких варіантах втілення сполук Формули II та II' R¹⁷ та R¹⁸ являють собою H; а R¹⁶ та R¹⁹ незалежно являють собою -F, -Cl, -Br, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, метоксизаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, -CN, -O-R²⁰, -S(O)₂-R²¹, -N(H)-R²², -N(R²²)₂ або -N(H)-S(O)₂-R²³. У деяких варіантах втілення R¹⁷ та R¹⁸ являють собою H; а R¹⁶ та R¹⁹ незалежно являють собою -F, -Cl, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, -O-R²⁰,
10 -N(H)-R²² або -N(R²²)₂. У деяких варіантах втілення R¹⁷ та R¹⁸ являють собою H; а R¹⁶ та R¹⁹ незалежно являють собою -F, -Cl, CF₃, -O-CH₃ або -N(CH₃)₂. Всі інші змінні визначені у даному описі.

У деяких варіантах втілення сполук Формули II та II' R¹⁷ та R¹⁹ являють собою H; а R¹⁶ та R¹⁸ незалежно являють собою -F, -Cl, -Br, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, метоксизаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, -CN, -O-R²⁰, -S(O)₂-R²¹, -N(H)-R²², -N(R²²)₂ або
15 -N(H)-S(O)₂-R²³. У деяких варіантах втілення R¹⁷ та R¹⁹ являють собою H; а R¹⁶ та R¹⁸ незалежно являють собою -F, -Cl, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, -O-R²⁰, -N(H)-R²² або -N(R²²)₂. У деяких варіантах втілення R¹⁷ та R¹⁹ являють собою H; а R¹⁶ та R¹⁸ незалежно являють собою -F, -Cl, CF₃, -O-CH₃ або -N(CH₃)₂. У деяких варіантах втілення R¹⁷ та R¹⁹ являють собою H; а R¹⁶ та R¹⁸ незалежно являють собою -F, -Cl або -O-CH₃. Всі інші змінні визначені у даному описі.

У деяких варіантах втілення сполук Формули II та II' R¹⁸ та R¹⁹ являють собою H; а R¹⁶ та R¹⁷ незалежно являють собою -F, -Cl, -Br, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, метоксизаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, -CN, -O-R²⁰, -S(O)₂-R²¹, -N(H)-R²², -N(R²²)₂ або
25 -N(H)-S(O)₂-R²³. У деяких варіантах втілення R¹⁸ та R¹⁹ являють собою H; а R¹⁶ та R¹⁷ незалежно являють собою -F, -Cl, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, -O-R²⁰, -N(H)-R²² або -N(R²²)₂. У деяких варіантах втілення R¹⁸ та R¹⁹ являють собою H; а R¹⁶ та R¹⁷ незалежно являють собою -F, -Cl, CF₃, -O-CH₃ або -N(CH₃)₂. У деяких варіантах втілення R¹⁸ та R¹⁹ являють собою H; а R¹⁶ та R¹⁷ незалежно являють собою -CF₃, -O-CH₃ або -N(CH₃)₂. Всі інші змінні визначені у даному описі.

У деяких варіантах втілення запропоновані сполуки, що мають структуру, яка відповідає представленій нижче Формулі IIa:



Формула IIa

або їх солі, проліки, таутомери або стереоізомери,

де:

R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ та R¹⁹ незалежно вибрані з групи, що складається з -H, -F, -Cl, -Br, нижчого алкілу, фторзаміщеного нижчого алкілу, метоксизаміщеного нижчого алкілу, циклоалкіламіно, -CN, -O-R²⁰, -S(O)₂-R²¹, -S(O)₂-N(H)-R²², -N(H)-R²², -N(R²²)₂ та -N(H)-S(O)₂-R²³, за умови, що
40 щонайменше два з R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ та R¹⁹ являють собою -H;

R²⁰ являє собою нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, метоксизаміщений нижчий алкіл або циклоалкіл;

45 R²¹ являє собою нижчий алкіл;

R²² являє собою нижчий алкіл; та

R²³ являє собою нижчий алкіл.

У деяких варіантах втілення сполук Формули IIa кожен R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ та R¹⁹ незалежно вибраний з групи, що складається з -H, -F, -Cl, -Br, нижчого алкілу, фторзаміщеного нижчого алкілу, метоксизаміщеного нижчого алкілу, циклоалкіламіно, -CN, -O-R²⁰, -S(O)₂-R²¹,
50 -S(O)₂-N(H)-R²², -N(H)-R²², -N(R²²)₂ та -N(H)-S(O)₂-R²³, за умови, що щонайменше два з R¹⁶, R¹⁷,

$-N(H)-S(O)_2-R^{23}$. У деяких варіантах втілення R^{16} та R^{19} являють собою H; а R^{17} та R^{18} незалежно являють собою $-F$, $-Cl$, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, $-O-R^{20}$, $-N(H)-R^{22}$ або $-N(R^{22})_2$. У деяких варіантах втілення R^{16} та R^{19} являють собою H; а R^{17} та R^{18} незалежно являють собою $-F$, $-Cl$, CF_3 , $-O-CH_3$ або $-N(CH_3)_2$. У деяких варіантах втілення R^{16} та R^{19} являють собою H; а R^{17} та R^{18} незалежно являють собою $-F$ або $-O-CH_3$. Всі інші змінні визначені у даному описі.

У деяких варіантах втілення сполук Формули IIa R^{17} та R^{18} являють собою H; а R^{16} та R^{19} незалежно являють собою $-F$, $-Cl$, $-Br$, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, метоксизаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, $-CN$, $-O-R^{20}$, $-S(O)_2-R^{21}$, $-N(H)-R^{22}$, $-N(R^{22})_2$ або $-N(H)-S(O)_2-R^{23}$. У деяких варіантах втілення R^{17} та R^{18} являють собою H; а R^{16} та R^{19} незалежно являють собою $-F$, $-Cl$, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, $-O-R^{20}$, $-N(H)-R^{22}$ або $-N(R^{22})_2$. У деяких варіантах втілення R^{17} та R^{18} являють собою H; а R^{16} та R^{19} незалежно являють собою $-F$, $-Cl$, CF_3 , $-O-CH_3$ або $-N(CH_3)_2$. Всі інші змінні визначені у даному описі.

У деяких варіантах втілення сполук Формули IIa R^{17} та R^{19} являють собою H; а R^{16} та R^{18} незалежно являють собою $-F$, $-Cl$, $-Br$, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, метоксизаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, $-CN$, $-O-R^{20}$, $-S(O)_2-R^{21}$, $-N(H)-R^{22}$, $-N(R^{22})_2$ або $-N(H)-S(O)_2-R^{23}$. У деяких варіантах втілення R^{17} та R^{19} являють собою H; а R^{16} та R^{18} незалежно являють собою $-F$, $-Cl$, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, $-O-R^{20}$, $-N(H)-R^{22}$ або $-N(R^{22})_2$. У деяких варіантах втілення R^{17} та R^{19} являють собою H; а R^{16} та R^{18} незалежно являють собою $-F$, $-Cl$, CF_3 , $-O-CH_3$ або $-N(CH_3)_2$. У деяких варіантах втілення R^{17} та R^{19} являють собою H; а R^{16} та R^{18} незалежно являють собою $-F$, $-Cl$ або $-O-CH_3$. Всі інші змінні визначені у даному описі.

У деяких варіантах втілення сполук Формули IIa R^{18} та R^{19} являють собою H; а R^{16} та R^{17} незалежно являють собою $-F$, $-Cl$, $-Br$, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, метоксизаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, $-CN$, $-O-R^{20}$, $-S(O)_2-R^{21}$, $-N(H)-R^{22}$, $-N(R^{22})_2$ або $-N(H)-S(O)_2-R^{23}$. У деяких варіантах втілення R^{18} та R^{19} являють собою H; а R^{16} та R^{17} незалежно являють собою $-F$, $-Cl$, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, $-O-R^{20}$, $-N(H)-R^{22}$ або $-N(R^{22})_2$. У деяких варіантах втілення R^{18} та R^{19} являють собою H; а R^{16} та R^{17} незалежно являють собою $-F$, $-Cl$, CF_3 , $-O-CH_3$ або $-N(CH_3)_2$. У деяких варіантах втілення R^{18} та R^{19} являють собою H; а R^{16} та R^{17} незалежно являють собою $-CF_3$, $-O-CH_3$ або $-N(CH_3)_2$. Всі інші змінні визначені у даному описі.

В одному з варіантів втілення сполук Формули II, II' та IIa сполука вибрана з групи, що складається з:

[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)аміну (P-2027),

[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2029),

[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2031),

(5-хлорпіридин-2-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2047),

(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2048),

(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2049),

(4-хлорбензил)-[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2050),

(2-хлорбензил)-[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2051),

[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2052),

[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-[(S)-1-(4-фторфеніл)етил]аміну (P-2058),

[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2062),

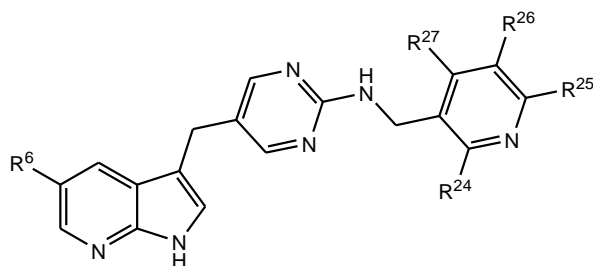
[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метоксипіридин-4-ілметил)аміну (P-2065),

[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метилпіридин-4-ілметил)аміну (P-2067),

- (5-фтор-2-метоксипіридин-4-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2071),
 (2,5-диметоксибензил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2086),
 5 (3,5-диметоксибензил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2087),
 (6-хлорпіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2088),
 (3-бромпіридин-4-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2089),
 10 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-морфолін-4-ілпіридин-3-ілметил)аміну (P-2090),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-морфолін-4-ілпіридин-3-ілметил)аміну (P-2091),
 15 (3-хлорпіридин-4-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2092),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фторпіридин-2-ілметил)аміну (P-2093),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(3-фторпіридин-4-ілметил)аміну (P-2094),
 20 5-([6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил)піримідин-2-іл)метиламіну (P-2095),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-(2,2,2-трифторетокси)піридин-3-ілметил)аміну (P-2096),
 25 (2,6-диметоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2097),
 (5-фтор-2-метансульфонілбензил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2098),
 (5-хлорпіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2099),
 30 (5-бромпіридин-2-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2100),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(3-метилпіридин-4-ілметил)аміну (P-2101),
 35 (3-хлор-5-фторбензил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2102),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-фторпіридин-3-ілметил)аміну (P-2103),
 (3,5-диметилбензил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2104),
 40 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2105),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метилпіримідин-5-ілметил)аміну (P-2106),
 45 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метиламінопіридин-3-ілметил)аміну (P-2107),
 (3,5-бістрифторметилбензил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2108),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2109),
 50 (2-етоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2110),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-ізопропоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2111),
 55 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-метилпіридин-2-ілметил)аміну (P-2112),
 (2-циклопентилоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2113),
 (2-циклогексилоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2114),
 60

- [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2115),
 (2-хлор-5-фторпіридин-4-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2116),
 5 4-[[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил}піридин-2-карбонітрилу (P-2117),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-фторпіридин-4-ілметил)аміну (P-2118),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-трифторметилпіридин-4-ілметил)аміну (P-2119),
 10 (2-хлорпіридин-4-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2120),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-морфолін-4-ілпіридин-4-ілметил)аміну (P-2121),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-піролідін-1-ілпіридин-4-ілметил)аміну (P-2122),
 15 (5-хлор-2-фторпіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2123),
 (4-хлор-2-метансульфонілбензил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2124),
 20 (2-диметиламінобензил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2125),
 (2-етилпіримідин-5-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2126),
 25 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-пропілпіримідин-5-ілметил)аміну (P-2127),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-ізопропілпіримідин-5-ілметил)аміну (P-2128),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-[2-(2-метоксиетил)піримідин-5-ілметил]аміну (P-2129),
 30 (2-бутилпіримідин-5-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2130),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-метилпіридин-2-ілметил)аміну (P-2131),
 35 (3-фтор-5-метилбензил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2132),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(3-метокси-5-трифторметилбензил)аміну (P-2133),
 (3-фтор-5-метоксибензил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2134),
 40 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(3,4,5-триметоксибензил)аміну (P-2150),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-піролідін-1-ілпіридин-2-ілметил)аміну (P-2151),
 45 5-фтор-3-[[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил]-1-метил-1Н-піридин-2-ону (P-2156),
 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2165),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метокси-6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2166),
 50 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-диметиламіно-6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2167),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метокси-4-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2186),
 55 (2-[[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил}феніл)аміду етансульфокислоти (P-2198),
 (4-фтор-3-[[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил}феніл)аміду етансульфокислоти (P-2199),
 (3-фтор-5-[[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил}феніл)аміду етансульфокислоти (P-2202),
 60

5-[(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)метил]-6-фтор-N-[(5-фтор-6-метокси-3-піридил)метил]піридин-2-аміну (P-2203),
 3-[[2-фтор-6-[(5-фтор-6-метокси-3-піридил)метиламіно]-3-піридил]метил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрилу (P-2204),
 6-хлор-N-[(5-фтор-2-метокси-3-піридил)метил]-5-[(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)метил]піридин-2-аміну (P-2205),
 6-фтор-N-[(5-фтор-6-метокси-3-піридил)метил]-5-[[5-(трифторметил)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл]метил]піридин-2-аміну (P-2206) та
 будь-яких їх солей, проліків, таутомерів або стереоізомерів.
 Згідно третього аспекту у винаході запропоновані сполуки, що мають Формулу III':

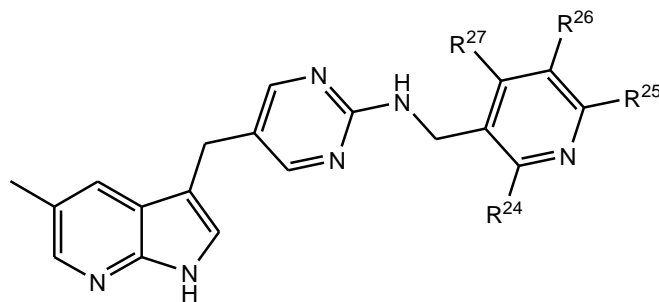


Формула III'

або їх солі, проліки, таутомери або стереоізомери,
 де:
 кожен R^{24} , R^{25} , R^{26} та R^{27} незалежно вибраний з групи, що складається з -H, галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси, галогензаміщеного нижчого алкілу, нижчого алкокси, алкоксизаміщеного нижчого алкілу, циклоалкіламіно, -CN, -O- R^{28} , -S(O) $_2$ - R^{29} , -S(O) $_2$ -N(H)- R^{30} , -N(H)- R^{30} , -N(R^{30}) $_2$ та -N(H)-S(O) $_2$ - R^{31} , за умови, що щонайменше два з R^{24} , R^{25} , R^{26} та R^{27} являють собою -H; R^{28} являє собою нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, метоксизаміщений нижчий алкіл або циклоалкіл; R^{29} являє собою нижчий алкіл; R^{30} являє собою нижчий алкіл; та R^{31} являє собою нижчий алкіл.

У деяких варіантах втілення сполук Формули III' R^6 вибраний з групи, що складається з галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси, фторзаміщеного нижчого алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, фенілу, піразолілу, -CN, -O- R^{13} , -C(O)-N(H)- R^{14} , -C(O)-O- R^{14} , -S(O) $_2$ - R^{15} , -S(O) $_2$ -N(H)- R^{14} , -N(H)-C(O)- R^{15} та -N(H)-S(O) $_2$ - R^{15} , де піразоліл можливо заміщений нижчим алкілом або гетероциклоалкілом. У інших варіантах втілення сполук Формули III' R^6 являє собою F, Cl, Br, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкеніл, -CN, -C(O)-N(H)- R^{14} , -N(H)-C(O)- R^{15} , -C(O)-O- R^{14} , -S(O) $_2$ - R^{15} , -S(O) $_2$ -N(H)- R^{14} або -N(H)-S(O) $_2$ - R^{15} . У деяких варіантах втілення R^6 являє собою метил, етил, пропіл, бутіл, пентил або гексил. Всі інші змінні визначені у даному описі.

У деяких варіантах втілення запропоновані сполуки, що мають структуру, що відповідає представленій нижче Формулі III:



Формула III

або їх солі, проліки, таутомери або стереоізомери,
 де:
 R^{24} , R^{25} , R^{26} та R^{27} незалежно вибрані з групи, що складається з -H, -F, -Cl, -Br, нижчого алкілу, фторзаміщеного нижчого алкілу, метоксизаміщеного нижчого алкілу, циклоалкіламіно, -CN, -O- R^{28} , -S(O) $_2$ - R^{29} , -S(O) $_2$ -N(H)- R^{30} , -N(H)- R^{30} , -N(R^{30}) $_2$ та -N(H)-S(O) $_2$ - R^{31} , за умови, що щонайменше два з R^{24} , R^{25} , R^{26} та R^{27} являють собою -H;

R^{28} являє собою нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, метоксизаміщений нижчий алкіл або циклоалкіл;

R^{29} являє собою нижчий алкіл;

R^{30} являє собою нижчий алкіл; та

5 R^{31} являє собою нижчий алкіл.

У деяких варіантах втілення сполук Формули III та III' кожен R^{24} , R^{25} , R^{26} та R^{27} незалежно вибрані з групи, що складається з -H, -F, -Cl, -Br, нижчого алкілу, фторзаміщеного нижчого алкілу, нижчого алкокси, метоксизаміщеного нижчого алкілу, циклоалкіламіно, -CN, -O- R^{20} , -S(O)₂- R^{21} , -S(O)₂-N(H)- R^{22} , -N(H)- R^{22} , -N(R^{22})₂ та -N(H)-S(O)₂- R^{23} , за умови, що щонайменше два 10 з R^{24} , R^{25} , R^{26} та R^{27} являють собою -H. У деяких варіантах втілення кожен R^{24} , R^{25} , R^{26} та R^{27} незалежно вибраний з H, галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси, галогензаміщеного нижчого алкілу, -OR²⁰ або алкоксизаміщеного нижчого алкілу. Всі інші змінні визначені у даному описі.

У деяких варіантах втілення сполук Формули III та III' R^{24} , R^{25} та R^{26} являють собою H, а R^{27} 15 являє собою -F, -Cl, -Br, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, метоксизаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, -CN, -O- R^{28} , -S(O)₂- R^{29} , -N(H)- R^{30} , -N(R^{30})₂ або -N(H)-S(O)₂- R^{31} . У деяких варіантах втілення R^{24} , R^{25} та R^{26} являють собою H, а R^{27} являє собою -F, -Cl, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, -O- R^{28} , -N(H)- R^{30} або -N(R^{30})₂. У деяких варіантах втілення R^{24} , R^{25} та R^{26} являють собою H, а R^{27} являє собою фторзаміщений нижчий 20 алкіл або -O- R^{28} . У деяких варіантах втілення R^{24} , R^{25} та R^{26} являють собою H, а R^{27} являє собою -CF₃ або -O-CH₃. Всі інші змінні визначені у даному описі.

У деяких варіантах втілення сполук Формули III та III' R^{24} , R^{25} та R^{27} являють собою H, а R^{26} 25 являє собою -F, -Cl, -Br, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, метоксизаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, -CN, -O- R^{28} , -S(O)₂- R^{29} , -N(H)- R^{30} , -N(R^{30})₂ або -N(H)-S(O)₂- R^{31} . У деяких варіантах втілення R^{24} , R^{25} та R^{27} являють собою H, а R^{26} являє собою -F, -Cl, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, -O- R^{28} , -N(H)- R^{30} або -N(R^{30})₂. У деяких варіантах втілення R^{24} , R^{25} та R^{27} являють собою H, а R^{26} являє собою -F, -Cl або -O- R^{28} . У деяких варіантах втілення R^{24} , R^{25} та R^{27} являють собою H, а R^{26} являє собою -F, -Cl або 30 -O-CH₃. Всі інші змінні визначені у даному описі.

У деяких варіантах втілення сполук Формули III та III' R^{24} , R^{26} та R^{27} являють собою H, а R^{25} 35 являє собою -F, -Cl, -Br, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, метоксизаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, -CN, -O- R^{28} , -S(O)₂- R^{29} , -N(H)- R^{30} , -N(R^{30})₂ або -N(H)-S(O)₂- R^{31} . У деяких варіантах втілення R^{24} , R^{26} та R^{27} являють собою H, а R^{25} являє собою -F, -Cl, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, -O- R^{28} , -N(H)- R^{30} або -N(R^{30})₂. У деяких варіантах втілення R^{24} , R^{26} та R^{27} являють собою H, а R^{25} являє собою -Cl, фторзаміщений 40 нижчий алкіл, циклоалкіламіно або -O- R^{28} . У деяких варіантах втілення R^{24} , R^{26} та R^{27} являють собою H, а R^{25} являє собою -Cl, -CF₃, -O-CH₃ або 4-метилпіперазин-1-іл. Всі інші змінні визначені у даному описі.

У деяких варіантах втілення сполук Формули III та III' R^{25} , R^{26} та R^{27} являють собою H, а R^{24} 45 являє собою -F, -Cl, -Br, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, метоксизаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, -CN, -O- R^{28} , -S(O)₂- R^{29} , -N(H)- R^{30} , -N(R^{30})₂ або -N(H)-S(O)₂- R^{31} . У деяких варіантах втілення R^{25} , R^{26} та R^{27} являють собою H, а R^{24} являє собою -F, -Cl, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, -O- R^{28} , -N(H)- R^{30} або -N(R^{30})₂. У деяких варіантах втілення R^{25} , R^{26} та R^{27} являють собою H, а R^{24} являє собою -F, -CF₃, морфолін-4-іл, -O-CH₃, -O-CH₂CH₃, -O-CH(CH₃)₂, -O-CH₂CF₃, -O-циклопентил, -O-циклогексил або -N(H)-CH₃. У деяких варіантах втілення R^{25} , R^{26} та R^{27} являють собою H, а R^{24} являє собою -F, -CF₃, -O-CH₃, 50 -O-CH₂CH₃ або -O-циклопентил. Всі інші змінні визначені у даному описі.

У деяких варіантах втілення сполук Формули III та III' R^{24} та R^{25} являють собою H; а R^{26} та 55 R^{27} незалежно являють собою -F, -Cl, -Br, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, метоксизаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, -CN, -O- R^{28} , -S(O)₂- R^{29} , -N(H)- R^{30} , -N(R^{30})₂ або -N(H)-S(O)₂- R^{31} . У деяких варіантах втілення R^{24} та R^{25} являє собою H; а R^{26} та R^{27} незалежно являють собою -F, -Cl, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, -O- R^{28} , -N(H)- R^{30} або -N(R^{30})₂. У деяких варіантах втілення R^{24} та R^{25} являють собою H; а R^{26} та R^{27} незалежно являють собою -F, -Cl, CF₃, -O-CH₃ або -N(CH₃)₂. Всі інші змінні визначені у даному 60 описі.

У деяких варіантах втілення сполук Формули III та III' R^{24} та R^{26} являють собою H; а R^{25} та 65 R^{27} незалежно являють собою -F, -Cl, -Br, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, метоксизаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, -CN, -O- R^{28} , -S(O)₂- R^{29} , -N(H)- R^{30} , -N(R^{30})₂ або -N(H)-S(O)₂- R^{31} . У деяких варіантах втілення R^{24} та R^{26} являють собою H; а R^{25} та R^{27} незалежно являють собою -F, -Cl, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, -O- R^{28} ,

$-N(H)-R^{30}$ або $-N(R^{30})_2$. У деяких варіантах втілення R^{24} та R^{26} являють собою H; а R^{25} та R^{27} незалежно являють собою -F, -Cl, CF_3 , -O-CH₃ або $-N(CH_3)_2$. У деяких варіантах втілення R^{24} та R^{26} являють собою H; а R^{25} та R^{27} незалежно являють собою -CF₃ або -O-CH₃. Всі інші змінні визначені у даному описі.

5 У деяких варіантах втілення сполук Формули III та III' R^{24} та R^{27} являють собою H; а R^{25} та R^{26} незалежно являють собою -F, -Cl, -Br, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, метоксизаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, -CN, -O-R²⁸, -S(O)₂-R²⁹, -N(H)-R³⁰, -N(R³⁰)₂ або -N(H)-S(O)₂-R³¹. У деяких варіантах втілення R^{24} та R^{27} являють собою H; а R^{25} та R^{26} незалежно являють собою -F, -Cl, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, -O-R²⁸,
10 -N(H)-R³⁰ або -N(R³⁰)₂. У деяких варіантах втілення R^{24} та R^{27} являють собою H; а R^{25} та R^{26} незалежно являють собою -F, -Cl, CF_3 , -O-CH₃ або $-N(CH_3)_2$. У деяких варіантах втілення R^{24} та R^{27} являють собою H; а R^{25} та R^{26} незалежно являють собою -F або -O-CH₃. Всі інші змінні визначені у даному описі.

15 У деяких варіантах втілення сполук Формули III та III' R^{25} та R^{26} являють собою H; а R^{24} та R^{27} незалежно являють собою -F, -Cl, -Br, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, метоксизаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, -CN, -O-R²⁸, -S(O)₂-R²⁹, -N(H)-R³⁰, -N(R³⁰)₂ або -N(H)-S(O)₂-R³¹. У деяких варіантах втілення R^{25} та R^{26} являють собою H; а R^{24} та R^{27} незалежно являють собою -F, -Cl, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, -O-R²⁸,
20 -N(H)-R³⁰ або -N(R³⁰)₂. У деяких варіантах втілення R^{25} та R^{26} являють собою H; а R^{24} та R^{27} незалежно являють собою -F, -Cl, CF_3 , -O-CH₃ або $-N(CH_3)_2$. Всі інші змінні визначені у даному описі.

У деяких варіантах втілення сполук Формули III та III' R^{25} та R^{27} являють собою H; а R^{24} та R^{26} незалежно являють собою -F, -Cl, -Br, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, метоксизаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, -CN, -O-R²⁸, -S(O)₂-R²⁹, -N(H)-R³⁰, -N(R³⁰)₂ або
25 -N(H)-S(O)₂-R³¹. У деяких варіантах втілення R^{25} та R^{27} являють собою H; а R^{24} та R^{26} незалежно являють собою -F, -Cl, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, -O-R²⁸,
-N(H)-R³⁰ або -N(R³⁰)₂. У деяких варіантах втілення R^{25} та R^{27} являють собою H; а R^{24} та R^{26} незалежно являють собою -F, -Cl, CF_3 , -O-CH₃ або $-N(CH_3)_2$. У деяких варіантах втілення R^{25} та R^{27} являють собою H; а R^{24} та R^{26} незалежно являють собою -F або -O-CH₃. Всі інші змінні визначені у даному описі.
30

У деяких варіантах втілення сполук Формули III та III' R^{26} та R^{27} являють собою H; а R^{24} та R^{25} незалежно являють собою -F, -Cl, -Br, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, метоксизаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, -CN, -O-R²⁸, -S(O)₂-R²⁹, -N(H)-R³⁰, -N(R³⁰)₂ або
35 -N(H)-S(O)₂-R³¹. У деяких варіантах втілення R^{26} та R^{27} являють собою H; а R^{24} та R^{25} незалежно являють собою -F, -Cl, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, циклоалкіламіно, -O-R²⁸,
-N(H)-R³⁰ або -N(R³⁰)₂. У деяких варіантах втілення R^{26} та R^{27} являють собою H; а R^{24} та R^{25} незалежно являють собою -F, -Cl, CF_3 , -O-CH₃ або $-N(CH_3)_2$. У деяких варіантах втілення R^{26} та R^{27} являють собою H; а R^{24} та R^{25} незалежно являють собою -CF₃, -O-CH₃ або $-N(CH_3)_2$. Всі інші змінні визначені у даному описі.

40 В одному з варіантів втілення сполук Формули III та III', сполука вибрана з групи, що складається з:

(5-фторпіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-1569),

45 [5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-1570),

(6-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2057),

(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2061),

50 (2-метоксипіридин-4-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2069),

(5-фтор-2-метоксипіридин-4-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2072),

55 (5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2073),

[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]піридин-2-ілметиламіну (P-2076),

[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]піридин-3-ілметиламіну (P-2077),

(6-хлорпіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2078),
 (6-метилпіридин-2-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2079),
 5 [5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2080),
 [5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(6-морфолін-4-ілпіридин-2-ілметил)аміну (P-2081),
 [5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(6-піролідин-1-ілпіридин-2-ілметил)аміну (P-2082),
 10 (5-етилпіридин-2-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2083),
 (3-метилпіридин-4-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2084),
 15 [5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-морфолін-4-ілпіридин-4-ілметил)аміну (P-2085),
 [5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]піридин-4-ілметиламіну (P-2138),
 (2-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2139),
 20 [6-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-3-ілметил]-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2140),
 (2-метилпіридин-4-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2141),
 25 (2-етоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2142),
 (2-циклопентилоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2148),
 (2-циклопентилоксипіридин-4-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2149) та
 30 будь-яких їх солей, проліків, таутомерів або стереоізомерів.
 Згідно четвертого аспекту запропоновані сполуки, вибрані з групи, що складається з:
 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2,6-диметоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-1496),
 35 [6-хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)аміну (P-1507),
 [6-хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-1511),
 [6-хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-1512),
 40 [5-фторпіридин-3-ілметил]-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-1514),
 (6-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-1517),
 45 [5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-1518),
 (2-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-1519),
 [4-хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)аміну (P-1522),
 50 [4-хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазаол-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-1526),
 [4-хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-1527),
 55 [5-фторпіридин-3-ілметил]-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-1530),
 (6-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-метил-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-1532),
 (5-фторпіридин-3-ілметил)-[6-метил-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-1534),
 60

[illegible]

[illegible]

- [6-фтор-5-(5-метансульфоніл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-1690),
 [6-фтор-5-(5-метансульфоніл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-1691),
 5 [6-фтор-5-(5-метансульфоніл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-1692),
 метиламіду 3-{2-фтор-6-[(5-фторпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбонової кислоти (P-1695),
 метиламіду 3-{2-фтор-6-[(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбонової кислоти (P-1699),
 10 метиламіду 3-{2-фтор-6-[(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбонової кислоти (P-1700),
 метиламіду 3-{2-фтор-6-[(2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбонової кислоти (P-1701),
 15 трет-бутилового ефіру 4-[4-(3-{2-фтор-6-[(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл)піразол-1-іл]піперидин-1-карбонової кислоти (P-1702),
 {6-фтор-5-[5-(1-піперидин-4-іл-1Н-піразол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил]піридин-2-іл}-(5-фторпіридин-3-ілметил)аміну (P-1705),
 20 {6-фтор-5-[5-(1-піперидин-4-іл-1Н-піразол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил]піридин-2-іл}-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-1708),
 {6-фтор-5-[5-(1-піперидин-4-іл-1Н-піразол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил]піридин-2-іл}-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-1709),
 {6-фтор-5-[5-(1-піперидин-4-іл-1Н-піразол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил]піридин-2-іл}-(2-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-1710),
 25 [5-(4-етиніл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)аміну (P-1712),
 [5-(4-етиніл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-1716),
 30 [5-(4-етиніл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-1717),
 [5-(4-етиніл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-1718),
 3-{6-[(5-фторпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонітрилу (P-1719),
 35 3-{6-[(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонітрилу (P-1723),
 3-{6-[(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонітрилу (P-1724),
 40 3-{6-[(2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонітрилу (P-1725),
 [6-фтор-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-5-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)аміну (P-1727),
 (6-хлорпіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-5-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-1728),
 45 (5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-5-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-1729),
 [6-фтор-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-5-ілметил)піридин-2-іл]-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-1730),
 50 [6-фтор-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-5-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-1731),
 [6-фтор-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-5-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-1732),
 (5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-5-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-1733),
 55 [6-фтор-5-(4-метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-5-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-1734),
 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)аміну (P-2001),

- [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-[(*S*)-1-(4-фторфеніл)етил]аміну (P-2005),
 (3-хлорбензил)-[5-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-1-метил-1Н-піразол-3-іл]аміну (P-2006),
 5 (3-хлор-4-метилбензил)-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2007),
 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(3,4-дифторбензил)аміну (P-2008),
 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(3-фтор-5-
 10 трифторметилбензил)аміну (P-2009),
 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(3-трифторметоксибензил)аміну (P-2010),
 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(3-фтор-4-
 трифторметилбензил)аміну (P-2011),
 15 (4-хлорбензил)-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]метиламіну (P-2012),
 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(3-метилбензил)аміну (P-2013),
 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(3-фтор-4-метилбензил)аміну (P-2014),
 20 [2-(3-хлорфеніл)етил]-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2015),
 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-(4-фторбензил)аміну (P-2016),
 [5-(5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-
 ілметил)аміну (P-2017),
 25 [5-(4-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-
 ілметил)аміну (P-2018),
 [5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-
 ілметил)аміну (P-2019),
 [2-(2-хлорфеніл)етил]-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну
 30 (P-2020),
 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-[2-(4-фторфеніл)етил]аміну (P-2021),
 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-[2-(6-метилпіридин-2-
 іл)етил]аміну (P-2022),
 35 [5-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-
 ілметил)аміну (P-2023),
 [5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-
 ілметил)аміну (P-2024),
 бутил-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2026),
 40 [6-фтор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-
 ілметил)аміну (P-2028),
 [6-фтор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-
 ілметил)аміну (P-2030),
 (4-хлорбензил)-[6-фтор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну
 45 (P-2032),
 (2-фторбензил)-[5-(4-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2033),
 (2-хлорбензил)-[6-фтор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну
 (P-2034),
 (2-хлорбензил)-[6-фтор-5-(4-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну
 50 (P-2035),
 (2-хлорбензил)-[5-(4-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2036),
 (4-хлорбензил)-[6-фтор-5-(4-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну
 (P-2037),
 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-
 55 ілметил)аміну (P-2038),
 [5-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(1-тіазол-2-ілетил)аміну
 (P-2039),
 [6-фтор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-
 ілметил)аміну (P-2043),

(5-хлорпіридин-2-ілметил)-[6-фтор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2044),

[6-фтор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2045),

5 [1-(4-фторфеніл)пропіл]-[5-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2053),

[1-(4-фторфеніл)циклопропіл]-[5-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2055),

10 [(S)-1-(4-фторфеніл)етил]-[5-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2056),

[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-метоксипіридин-4-ілметил)аміну (P-2074),

[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(2-метилпіридин-4-ілметил)аміну (P-2075),

15 (5-фтор-2-метоксипіридин-4-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2135),

(5-фтор-2-метоксипіридин-4-ілметил)-[5-(5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2136),

20 [3-метокси-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2143),

[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2144),

[5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2145),

25 [3-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2146),

[3-фтор-5-(5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2147),

30 [5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2154),

(6-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]аміну (P-2155),

3-[[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іламіно]метил]-5-фтор-1-метил-1H-піридин-2-ону (P-2157),

35 [5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2158),

(2-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]аміну (P-2159),

40 (6-метоксипіридин-2-ілметил)-[5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]аміну (P-2162),

[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-метоксипіридин-2-ілметил)аміну (P-2163),

[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2,6-диметоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2164),

45 5-фтор-N-[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-2-метоксинікотинаміду (P-2168),

[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-3-фторпіридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2172),

50 [5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)аміну (P-2176),

N-[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-C-фенілметансульфонаміду (P-2181) та

їх солей, проліків, таутомерів або стереоізомерів.

55 При згадуванні сполук в даній заявці, якщо явно не вказано інше, опис сполуки або групи сполук включає солі зазначеної(их) сполуки(сполук) (включаючи фармацевтично прийнятні солі), складі, що містять зазначену(і) сполуку(и) (включаючи фармацевтично прийнятні складі), їх кон'югати, похідні, форми, проліки та всі стереоізомери. При згадуванні композицій, наборів, способів застосування та т.д. сполук, описаних у даному описі (тобто сполук згідно з даним винаходом), розуміють (якщо не зазначене інше), що сполука, описана у даному описі, включає

60 сполуки Формули I та I', включаючи всі їх підваріанти втілення, сполуки Формули II, II' та IIa,

включаючи всі їх підваріанти втілення, сполуки Формули III та III', включаючи всі їх підваріанти втілення, та сполуки, перераховані вище в четвертому аспекті.

Згідно п'ятого аспекту запропоновані способи лікування будь-якого опосередкованого Fms та/або Kit та/або Flt-3 протейніназою захворювання або стану у тваринного суб'єкта, який цього потребує, причому спосіб включає введення суб'єкту ефективної кількості будь-якої однієї або більшої кількості сполуки(сполук), описаної(их) у даному описі. У деяких варіантах втілення спосіб включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, описаної у даному описі, у комбінації з однією або більшою кількістю інших терапій захворювання або стану.

Згідно шостого аспекту у винаході запропоновані способи лікування опосередкованого Fms протейніназою захворювання або стану у тваринного суб'єкта, який цього потребує, причому спосіб включає введення суб'єкту ефективної кількості будь-якої однієї або більшої кількості сполуки(сполук), описаної(их) у даному описі. В одному з варіантів втілення спосіб включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, описаної в даній заявці, у комбінації з однією або більшою кількістю інших терапій захворювання або стану.

Згідно сьомого аспекту у винаході запропоновані способи лікування опосередкованого Kit протейніназою захворювання або стану у тваринного суб'єкта, який цього потребує, причому спосіб включає введення суб'єкту ефективної кількості будь-якої однієї або більшої кількості сполуки(сполук), описаної(их) у даному описі. В одному з варіантів втілення спосіб включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки, описаної в даній заявці, у комбінації з однією або більшою кількістю інших терапій захворювання або стану.

Згідно восьмого аспекту сполука, описана в даній заявці, має значення IC_{50} менше 500 нМ, менше 100 нМ, менше 50 нМ, менше 20 нМ, менше 10 нМ, менше 5 нМ або менше 1 нМ, визначене у загальноприйнятому дослідженні активності Fms кінази.

У деяких варіантах втілення сполука є селективною до Fms кінази у порівнянні з іншими протейніназами, при цьому співвідношення значення IC_{50} для іншої кінази, виміряного аналогічно, та значення IC_{50} для Fms кінази становить >20, також >30, також >40, також >50, також >60, також >70, також >80, також >90, також >100, при цьому інші протейнінази включають, але не обмежуються ними, CSK, кіназу інсулінового рецептору, AMPK, PDGFR або VEGFR.

Згідно дев'ятого аспекту сполука, описана в даній заявці, має значення IC_{50} менше 500 нМ, менше 100 нМ, менше 50 нМ, менше 20 нМ, менше 10 нМ, менше 5 нМ або менше 1 нМ, визначене у загальноприйнятому дослідженні активності Kit кінази. У деяких варіантах втілення сполука є селективною до Kit кінази у порівнянні з іншими протейніназами, при цьому співвідношення значення IC_{50} для іншої кінази, виміряного аналогічно, та значення IC_{50} для Kit кінази становить >20, також >30, також >40, також >50, також >60, також >70, також >80, також >90, також >100, при цьому інші протейнінази включають, але не обмежуються ними, CSK, кіназу інсулінового рецептору, AMPK, PDGFR або VEGFR.

Згідно десятого аспекту сполука, описана в даній заявці, є подвійним інгібітором Fms/Kit, тобто має приблизно рівну інгібуючу активність у відношенні Fms кінази та Kit кінази. У деяких варіантах втілення сполука має значення IC_{50} менше 500 нМ, менше 100 нМ, менше 50 нМ, менше 20 нМ, менше 10 нМ, менше 5 нМ або менше 1 нМ, визначене у загальноприйнятому дослідженні активності Fms кінази, та значення IC_{50} менше 500 нМ, менше 100 нМ, менше 50 нМ, менше 20 нМ, менше 10 нМ, менше 5 нМ або менше 1 нМ, визначене у загальноприйнятому дослідженні активності Kit кінази, при цьому співвідношення значень IC_{50} для Kit кінази та IC_{50} для Fms кінази знаходиться у діапазоні від 20 до 0,05, також від 10 до 0,1, також від 5 до 0,2. У деяких варіантах втілення сполука є селективною у порівнянні з іншими протейніназами, відмінними від Kit, при цьому співвідношення значення IC_{50} для іншої кінази, виміряного аналогічно, та значення IC_{50} для Fms кінази становить >20, також >30, також >40, також >50, також >60, також >70, також >80, також >90, також >100, при цьому інші протейнінази включають, але не обмежуються ними, CSK, кіназу інсулінового рецептору, AMPK, PDGFR або VEGFR. В одному з варіантів втілення подвійний інгібітор Fms/Kit являє собою сполуку, вибрану з групи, що складається з:

(6-метоксипіридин-3-ілметил)-[3-метил-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-1554),

[3-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-1562),

(6-хлорпіридин-3-ілметил)-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2003),

[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-фторпіридин-3-ілметил)аміну (P-2004),

[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(3,4-дифторбензил)аміну (P-2008),
 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(3-метилбензил)аміну (P-2013),
 [5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2019),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2031),
 (4-хлорбензил)-[6-фтор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2032),
 (4-хлорбензил)-[6-фтор-5-(4-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2037),
 (6-метилпіридин-2-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2079),
 [5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(6-морфолін-4-ілпіридин-2-ілметил)аміну (P-2081),
 [5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(6-піролідин-1-ілпіридин-2-ілметил)аміну (P-2082),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-метилпіридин-2-ілметил)аміну (P-2131),
 [3-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2146),
 [3-фтор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2147),
 (2-циклопентилоксіпіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2148),
 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2154),
 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-метоксипіридин-2-ілметил)аміну (P-2163),
 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-3-фторпіридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2172),
 (2-([6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил)феніл)аміду етансульфокислоти (P-2198),
 (3-фтор-5-([6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил)феніл)аміду етансульфокислоти (P-2202),
 5-[(5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)метил]-6-фтор-N-[(5-фтор-6-метокси-3-піридил)метил]піридин-2-аміну (P-2203),
 3-[[2-фтор-6-[(5-фтор-6-метокси-3-піридил)метиламіно]-3-піридил]метил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрилу (P-2204),
 6-хлор-N-[(5-фтор-2-метокси-3-піридил)метил]-5-[(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)метил]піридин-2-аміну (P-2205),
 6-фтор-N-[(5-фтор-6-метокси-3-піридил)метил]-5-[[5-(трифторметил)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл]метил]піридин-2-аміну (P-2206) та
 будь-яких їх солей, проліків, таутомерів або стереоізомерів.

Згідно одинадцятого аспекту сполука, описана в даній заявці, являє собою селективний інгібітор Fms, тобто селективно інгібує Fms кіназу у порівнянні з Kit кіназою. У деяких варіантах втілення сполука має значення IC₅₀ менше 500 нМ, менше 100 нМ, менше 50 нМ, менше 20 нМ, менше 10 нМ, менше 5 нМ або менше 1 нМ, визначене у загальноприйнятому дослідженні активності Fms кінази, та має співвідношення значення IC₅₀ для Kit кінази, визначеного у аналогічному загальноприйнятому дослідженні активності Kit кінази, та значення IC₅₀ для Fms кінази, що становить >20, також >30, також >40, також >50, також >60, також >70, також >80, також >90, також >100. У деяких варіантах втілення сполука також є селективною у порівнянні з активністю у відношенні протеїнкіназ, відмінних від Kit, при цьому співвідношення значення IC₅₀ для іншої кінази, визначеного аналогічно, та значення IC₅₀ для Fms кінази становить >20, також >30, також >40, також >50, також >60, також >70, також >80, також >90, також >100, при цьому інші протеїнкінази включають, але не обмежуються ними, Flt-3, CSK, кіназу інсулінового рецептору, AMPK, PDGFR або VEGFR. Згідно одного з варіантів втілення селективний у відношенні Fms інгібітор являє собою сполуку, вибрану з групи, що складається з:

[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2,6-диметоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-1496),

- [6-фтор-5-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-1622),
 N-(3-{2-фтор-6-[(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)ацетаміду (P-1669),
 5 N-(3-{6-[(6-хлорпіридин-3-метил)аміно]-2-фторпіридин-3-ілметил}-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)метансульфонаміду (P-1679),
 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)аміну (P-2001),
 [6-фтор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)аміну (P-2028),
 10 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2029),
 [6-фтор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2030),
 15 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2038),
 [6-фтор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2043),
 [6-фтор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2045),
 20 (5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2048),
 (5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2049),
 25 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2052),
 (6-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2057),
 (5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2061),
 30 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2062),
 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2063),
 35 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2064),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метилпіридин-4-ілметил)аміну (P-2067),
 [5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2070),
 40 (5-фтор-2-метоксипіридин-4-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2071),
 (5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2073),
 45 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(2-метилпіридин-4-ілметил)аміну (P-2075),
 (6-хлорпіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2078),
 (6-хлорпіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2088),
 50 (2,6-диметоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2097),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-фторпіридин-3-ілметил)аміну (P-2103),
 55 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-фторпіридин-4-ілметил)аміну (P-2118),
 (2-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2139),
 3-{[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іламіно]метил}-5-фтор-1-метил-1Н-піридин-2-ону (P-2157),
 60

[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2165),

[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)аміну (P-2176),

5 3-[2-фтор-6-[(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрилу (P-2193),

5-[(5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)метил]-6-фтор-N-[(5-фтор-6-метокси-3-піридил)метил]піридин-2-аміну (P-2203),

10 3-[[2-фтор-6-[(5-фтор-6-метокси-3-піридил)метиламіно]-3-піридил]метил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрилу (P-2204),

6-хлор-N-[(5-фтор-2-метокси-3-піридил)метил]-5-[(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)метил]піридин-2-аміну (P-2205),

6-фтор-N-[(5-фтор-6-метокси-3-піридил)метил]-5-[(5-(трифторметил)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)метил]піридин-2-аміну (P-2206) та

15 будь-яких їх солей, проліків, таутомерів або стереоізомерів.

Згідно дванадцятого аспекту сполука, описана в даній заявці, являє собою подвійний інгібітор Fms/Flt-3, тобто має приблизно однакову інгібуючу активність у відношенні Fms кінази та Flt-3 кінази. У деяких варіантах втілення сполука має значення IC₅₀ менше 500 нМ, менше 100 нМ, менше 50 нМ, менше 20 нМ, менше 10 нМ, менше 5 нМ або менше 1 нМ, визначене у загальноприйнятому дослідженні Fms кінази, та має значення IC₅₀ менше 500 нМ, менше 100 нМ, менше 50 нМ, менше 20 нМ, менше 10 нМ, менше 5 нМ або менше 1 нМ, визначене у аналогічному загальноприйнятому дослідженні активності Flt-3 кінази, при цьому співвідношення IC₅₀ для Flt-3 кінази та IC₅₀ для Fms кінази знаходиться у діапазоні від 20 до 0,05, також від 10 до 0,1, також від 5 до 0,2. У деяких варіантах втілення сполука є селективною у порівнянні з іншими кіназами, відмінними від Flt-3, при цьому співвідношення значення IC₅₀, визначеного аналогічно для іншої кінази, та значення IC₅₀ для Fms кінази становить >20, також >30, також >40, також >50, також >60, також >70, також >80, також >90, також >100, при цьому інші протеїнкінази включають, але не обмежуються ними, CSK, кіназу інсулінового рецептору, AMPK, PDGFR або VEGFR. У деяких варіантах втілення подвійний інгібітор Fms/Flt-3 також інгібує Kit. В одному з варіантів втілення подвійний інгібітор Fms/Flt-3 являє собою сполуку, вибрану з групи, що складається з:

(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)-[5-(5-трифторметил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-1644),

35 (5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-трифторметил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-1646),

[5-(5-циклопропіл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-1667),

(6-хлорпіридин-3-ілметил)-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2003),

40 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-фторпіридин-3-ілметил)аміну (P-2004),

[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(3-фтор-5-трифторметилбензил)аміну (P-2009),

45 [5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2019),

[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2029),

[6-фтор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2030),

50 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметил-піридин-3-ілметил)аміну (P-2031),

(4-хлорбензил)-[6-фтор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2032),

55 (2-хлорбензил)-[6-фтор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2034),

(4-хлорбензил)-[6-фтор-5-(4-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2037),

[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2038),

(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2040),

(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2041),

5 (5-хлорпіридин-2-ілметил)-[6-фтор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2044),

(5-хлорпіридин-2-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2047),

10 (5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2048),

(4-хлорбензил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2050),

(6-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2057),

15 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2165),

5-[(5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)метил]-6-фтор-N-[(5-фтор-6-метокси-3-піридил)метил]піридин-2-аміну (P-2203),

20 3-[[2-фтор-6-[(5-фтор-6-метокси-3-піридил)метиламіно]-3-піридил]метил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрилу (P-2204),

6-хлор-N-[(5-фтор-2-метокси-3-піридил)метил]-5-[(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)метил]піридин-2-аміну (P-2205),

6-фтор-N-[(5-фтор-6-метокси-3-піридил)метил]-5-[[5-(трифторметил)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл]метил]піридин-2-аміну (P-2206) та

25 будь-яких їх солей, проліків, таутомерів або стереоізомерів.

В одному з варіантів втілення подвійний інгібітор Fms/Flt-3 являє собою сполуку, вибрану з групи, що складається з:

(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)-[5-(5-трифторметил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-1644),

30 (5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-трифторметил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-1646),

[5-(5-циклопропіл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-1667),

35 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(3-фтор-5-трифторметилбензил)аміну (P-2009),

(2-хлорбензил)-[6-фтор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2034),

(4-хлорбензил)-[6-фтор-5-(4-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2037),

40 (5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2040),

(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2041),

45 (5-хлорпіридин-2-ілметил)-[6-фтор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2044),

(5-хлорпіридин-2-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2047),

(4-хлорбензил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2050),

50 5-[(5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)метил]-6-фтор-N-[(5-фтор-6-метокси-3-піридил)метил]піридин-2-аміну (P-2203),

3-[[2-фтор-6-[(5-фтор-6-метокси-3-піридил)метиламіно]-3-піридил]метил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрилу (P-2204),

55 6-хлор-N-[(5-фтор-2-метокси-3-піридил)метил]-5-[(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)метил]піридин-2-аміну (P-2205),

6-фтор-N-[(5-фтор-6-метокси-3-піридил)метил]-5-[[5-(трифторметил)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл]метил]піридин-2-аміну (P-2206) та

будь-яких їх солей, проліків, таутомерів або стереоізомерів.

60 На додаток до будь-яких аспектів та варіантів втілення, зазначених у даному описі, сполука, описана в даній заявці, також інгібує дію мутації кінази (наприклад, Fms мутанту, Kit мутанту, Flt-

3 мутанту), що включає, але не обмежується нею, мутацію, яка пов'язана з хворобливим станом, таким як рак.

Згідно тринадцятого аспекту запропоновані композиції, які містять терапевтично ефективну кількість будь-якої однієї або більшої кількості сполуки(сполук), описаної(их) в даній заявці, та щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, наповнювач та/або розріджувач, включаючи комбінації будь-яких двох або більшої кількості сполук, описаних в даній заявці. Композиція може додатково містити декілька сполук, описаних в даній заявці. У деяких варіантах втілення композиція може містити будь-яку одну або більше сполук, описаних в даній заявці, разом з однією або більшою кількістю сполук, які є терапевтично ефективними для того ж захворювання. Згідно з одним з аспектів композиція містить будь-яку одну або більше сполук, описаних в даній заявці, разом з однією або більшою кількістю сполук, які є терапевтично ефективними для того ж захворювання, де сполуки мають синергічну дію на захворювання. В одному з варіантів втілення композиція містить будь-яку одну або більше сполук, описаних в даній заявці, ефективну для лікування раку, та одну або більше кількості інших сполуку(сполук), що є ефективною(ими) для лікування того ж ракового захворювання, при цьому сполуки є синергічно ефективними для лікування раку.

Згідно чотирнадцятого аспекту запропоновані способи модуляції активності Fms та/або Kit та/або Flt-3 протеїнкінази, включаючи будь-які їх мутації, шляхом взаємодії протеїнкінази та ефективною кількістю будь-якої однієї або більше сполук, описаних в даній заявці.

Згідно п'ятнадцятого аспекту у винаході запропоновані способи лікування захворювання або стану, опосередкованого Fms та/або Kit та/або Flt-3, включаючи будь-які їх мутації, у суб'єкта, який цього потребує, шляхом введення суб'єкту ефективною кількістю композиції, що містить будь-яку одну або більше сполук, описаних в даній заявці. Згідно з одним з варіантів втілення у винаході запропоновані способи лікування захворювання або стану, опосередкованого Fms та/або Kit, включаючи будь-які їх мутації, у суб'єкта, який цього потребує, шляхом введення суб'єкту ефективною кількістю композиції, що містить будь-яку одну або більше сполук, описаних в даній заявці, у комбінації з однією або більшою кількістю інших підходящих терапій для лікування захворювання.

Згідно шістнадцятого аспекту у винаході запропоновані способи лікування захворювання або стану, опосередкованого Fms, включаючи будь-які її мутації, у суб'єкта, який цього потребує, шляхом введення суб'єкту ефективною кількістю композиції, що містить будь-яку одну або більше сполук, описаних в даній заявці. Згідно з одним з варіантів втілення у винаході запропоновані способи лікування захворювання або стану, опосередкованого Fms, включаючи будь-які її мутації, у суб'єкта, який цього потребує, шляхом введення суб'єкту ефективною кількістю композиції, що містить будь-яку одну або більше сполук, описаних в даній заявці, у комбінації з однією або більшою кількістю інших підходящих терапій для лікування захворювання.

Згідно сімнадцятого аспекту у винаході запропоновані способи лікування захворювання або стану, опосередкованого Kit, включаючи будь-які її комбінації, у суб'єкта, який цього потребує, шляхом введення суб'єкту ефективною кількістю композиції, що містить будь-яку одну або більше сполук, описаних в даній заявці. Згідно з одним з варіантів втілення у винаході запропоновані способи лікування захворювання або стану, опосередкованого Kit, включаючи будь-які її мутації, у суб'єкта, який цього потребує, шляхом введення суб'єкту ефективною кількістю композиції, що містить будь-яку одну або більше сполук, описаних в даній заявці, у комбінації з однією або більшою кількістю інших підходящих терапій для лікування захворювання.

Згідно вісімнадцятого аспекту у винаході запропоновані способи лікування захворювання або стану, опосередкованого Flt-3, включаючи будь-які її мутації, у суб'єкта, який цього потребує, шляхом введення суб'єкту ефективною кількістю композиції, що містить будь-яку одну або більше сполук, описаних в даній заявці. Згідно з одним з варіантів втілення у винаході запропоновані способи лікування захворювання або стану, опосередкованого Flt-3, включаючи будь-які її мутації, у суб'єкта, який цього потребує, шляхом введення суб'єкту ефективною кількістю композиції, що містить будь-яку одну або більше сполук, описаних в даній заявці, у комбінації з однією або більшою кількістю інших підходящих терапій для лікування захворювання.

Згідно дев'ятнадцятого аспекту у винаході запропоновані способи лікування захворювання або стану, опосередкованого Fms та Flt-3, включаючи будь-які їх мутації, у суб'єкта, який цього потребує, шляхом введення суб'єкту ефективною кількістю композиції, що містить будь-яку одну або більше сполук, описаних в даній заявці. Згідно з одним з варіантів втілення у винаході запропоновані способи лікування захворювання або стану, опосередкованого Fms або Flt-3, включаючи будь-які їх мутації, у суб'єкта, який цього потребує, шляхом введення суб'єкту

ефективної кількості композиції, що містить будь-яку одну або більше сполук, описаних в даній заявці, у комбінації з однією або більшою кількістю інших підходящих терапій для лікування захворювання.

Згідно двадцятого аспекту у винаході запропоновані способи лікування захворювання або стану, опосередкованого Fms та Kit, включаючи будь-які їх мутації, у суб'єкта, який цього потребує, шляхом введення суб'єкту ефективної кількості композиції, що містить будь-яку одну або більше сполук, описаних в даній заявці. Згідно з одним з варіантів втілення у винаході запропоновані способи лікування захворювання або стану, опосередкованого Fms або Kit, включаючи будь-які їх мутації, у суб'єкта, який цього потребує, шляхом введення суб'єкту ефективної кількості композиції, що містить будь-яку одну або більше сполук, описаних в даній заявці, у комбінації з однією або більшою кількістю інших підходящих терапій для лікування захворювання.

Згідно двадцять першого аспекту у винаході запропонований спосіб лікування раку у суб'єкта, який цього потребує, шляхом введення суб'єкту ефективної кількості композиції, що містить одну або більшу кількість сполук, описаних в даній заявці, у комбінації з однією або більшою кількістю інших терапій або медичною процедурою, ефективною для лікування раку. Інші терапії або медичні процедури включають підходящу протиракову терапію (наприклад, лікарську терапію, вакцинотерапію, генну терапію, фотодинамічну терапію) або медичну процедуру (наприклад, хірургію, лікування радіацією, гіпертермічне нагрівання, трансплантацію кісткового мозку або стовбурових клітин). В одному з варіантів втілення одна або більша кількість підходящих протиракових терапій або медичних процедур вибрана з лікування хіміотерапевтичним агентом (наприклад, хіміотерапевтичним лікарським засобом), лікування радіацією (наприклад, рентгенівськими променями, γ -променями або пучками електронів, протонів, нейтронів або α -частинок), гіпертермічного нагрівання (наприклад, мікрохвильового, ультразвукового, радіочастотної абляції), вакцинотерапії (наприклад, вакциною гену АФП при нирковоклітинній карциномі, АФП векторною вакциною проти аденовірусу, AG-858, вакциною алогенетичного секрету ГМ-КСФ при раці молочної залози, пептидними вакцинами дендритних клітин), генної терапії (наприклад, вектором Ad5CMV-p53, аденовектором, закодованим MDA7, фактором некрозу 5-пухлини альфа аденовірусу), фотодинамічної терапії (наприклад, амінолевуліновою кислотою, мотексафіном лютецію), хірургії або трансплантації кісткового мозку або стовбурових клітин.

Згідно двадцять другого аспекту у винаході запропонований спосіб лікування раку у суб'єкта, який цього потребує, шляхом введення суб'єкту ефективної кількості композиції, що містить будь-яку одну або більше сполук, описаних в даній заявці, у комбінації з одним або більшою кількістю підходящих хіміотерапевтичних агентів. В одному з варіантів втілення один або більша кількість підходящих хіміотерапевтичних агентів вибраний(і) з алкілюючого агенту, що включає, але не обмежується ними, адозелезин, алтретамін, бендамустин, бізелезин, бусульфам, карбоплатин, карбоквон, кармофур, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамід, дакарбазин, естрамустин, етоглуцид, фотемустин, гепсульфам, іфосфамід, імпросульфам, ірофульвен, ломустин, манносульфам, мехлоретамін, мелфалан, мітобронітол, недаплатин, німустин, оксалиплатин, піпосульфам, преднімустин, прокарбазин, ранімустин, сатраплатин, семустин, стрептозоцин, темозоломід, тіотепу, треосульфам, триазиквон, триетиленмеламін, триплатина, тетранітрат, трофосфамід та урамустин; антибіотику, що включає, але не обмежується ними, акларубіцин, амрубіцин, блеоміцин, дактиномицин, даунорубіцин, доксорубіцин, елсамітруцин, епірубіцин, ідарубіцин, меногарил, мітоміцин, неокарцинонстатин, пентостатин, пірарубіцин, плікаміцин, валрубіцин, та зорубіцин; антиметаболіту, що включає, але не обмежується тільки ними, аміноптерин, азацитидин, азатіоприн, капецитабін, кладрибін, клофарабін, цитарабін, децитабін, флоксуридин, флударабін, 5-фторурацил, гемцитабін, гідроксисечовину, меркаптопурин, метотрексат, неларабін, пеметрексед, ралтитрексед, тегафур-урацил, тіогуанін, триметоприм, триметрексед та відарабін; імунотерапії, що включає, але не обмежується тільки ними, алемтузумаб, бевацизумаб, цетуксимаб, галіксимаб, гемтузумаб, панітумумаб, пертузумаб, ритуксимаб, тозитумомаб, трастузумаб, 90 Y бритумомаба тіуксетан, іпілімумаб та тремелімумаб; гормону або антагоністу гормонів, що включає, але не обмежується ними, анастрозол, андрогени, бусерелін, діетилstilбестрол, ексеместан, флутамід, фулвестрант, гозерелін, ідоксифен, летрозол, лейпролід, мегестрол, ралоксифен, тамоксифен та тореміфен; таксану, що включає, але не обмежується ними, DJ-927, доцетаксел, TPI 287, ларотаксел, ортатаксел, паклітаксел, DNA-паклітаксел та тесетаксел; ретиноїду, що включає, але не обмежується ними, алітretiноїн, бексаротен, фенретиноїд, ізотретиноїн та третиноїн; алкалоїду, що включає, але не обмежується ними, демеколцин, гомогаррингтонін, вінбластин, вінкрестин, віндезин, вінфлунін та вінорелбін; антиангіогенного

агенту, що включає, але не обмежується ними, AE-941 (GW786034, Neovastat), ABT-510, 2-метоксиестрадіолу, леналідоміду та талідоміду; інгібітору топоізомерази, що включає, але не обмежується ними, амсакрин, белотекан, едотекарин, етопозид, етопозиду фосфат, ексатекан, іринотекан (також активний метаболіт SN-38 (7-етил-10-гідроксикамптотецин)), лукантон, мітоксантрон, піксантрон, рубітекан, теніпозид, топотекан та 9-амінокамптотецин; інгібітору кінази, що включає, але не обмежується ними, акситиніб (AG 013736), дасатиніб (BMS 354825), ерлотиніб, гефтиніб, флавопіридол, іматинібу мезилат, лапатиніб, мотесанібу дифосфат (AMG 706), нілотиніб (AMN107), селіцикліб, сорафеніб, сунітинібу малат, AEE-788, BMS-599626, UCN-01 (7-гідроксистауреспорин) та ваталаніб; інгібітору цільової передачі сигналу, що включає, але не обмежується ними, бортезоміб, гелданаміцин та рапаміцин; модифікатору біологічної відповіді, що включає, але не обмежується ними, іміквімод, інтерферон- α та інтерлейкін-2; та інших хіміотерапевтичних засобів, що включають, але не обмежуються ними, 3-AP (3-аміно-2-карбоксіяльдегід тіосемікарбазону), альтрасентан, аміноглутетимід, анагрелід, аспарагіназу, бріостатин-1-, циленгітид, елескломол, ерибуліну мезилат (E7389), іксабепілон, лонідамін, масопрокол, мітогуаназон, облімерсен, суліндак, тестолактон, тіазофурин, інгібітори mTOR (наприклад, темсіролімус, еверолімус, дефоролімус), інгібітори PI3K (наприклад, BEZ235, GDC-0941, XL147, XL765), інгібітори Cdk4 (наприклад, PD-332991), інгібітори Akt, інгібітори Hsp90 (наприклад, танеспіміцин) та інгібітори фарнезилтрансферази (наприклад, типіфарніб). Переважно спосіб лікування раку включає введення суб'єкту ефективної кількості композиції, що містить будь-яку одну або більше сполук Формули I або I' у комбінації з хіміотерапевтичним агентом, вибраним з капецитабіну, 5-фторурацилу, карбоплатину, дакарбазину, гефтинібу, оксаліплатину, паклітакселу, SN-38, темозоломіду, вінбластину, бевацизумабу, цетуксимабу, інтерферону- α , інтерлейкіну-2 та ерлотинібу.

Згідно двадцять третього аспекту у винаході запропонований спосіб лікування захворювання або стану у суб'єкта, який цього потребує, шляхом введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості будь-якої однієї або більшої кількості сполуки(сполук), описаної(их) в даній заявці, проліки зазначеної сполуки, фармацевтично прийнятої солі зазначеної сполуки або проліки або фармацевтично прийнятного складу, що містить зазначену сполуку або проліки. Сполука може бути представлена індивідуально або бути частиною композиції. Згідно з одним з варіантів втілення у винаході запропонований спосіб лікування захворювання або стану у суб'єкта, який цього потребує, шляхом введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості будь-якої однієї або більшої кількості сполуки(сполук), описаної(их) в даній заявці, проліки зазначеної сполуки, фармацевтично прийнятої солі зазначеної сполуки або проліки або фармацевтично прийнятного складу, що містить зазначену сполуку або проліки, у комбінації з однією або більшою кількістю інших підходящих терапій для захворювання або стану.

Згідно двадцять четвертого аспекту у винаході запропоновані набори, які містять сполуку або композицію, що містить сполуку, описану в даній заявці. У деяких варіантах втілення сполука або композиція упаковані, наприклад, у флакон, бутель, колбу, які можуть бути також упаковані, наприклад, у коробки, плівки або сумки; при цьому сполука або композиція схвалені Управлінням по контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США або аналогічним контрольним органом для введення ссавцю, наприклад, людині; сполука або композиція схвалені для введення ссавцю, наприклад, людині, при опосередкованому Fms та/або Kit протеїнкіназою захворюванні або стані; набір згідно з даним винаходом містить письмові інструкції щодо застосування та/або інші позначення того, що сполука або композиція підходять або схвалені для введення ссавцю, наприклад, людині, при опосередкованому Fms та/або Kit протеїнкіназою захворюванні або стані; та сполука або композиція упаковані в стандартну дозуєму форму або дозуєму форму для одноразового введення, наприклад, в пігулки, капсули та т.п. для одноразового введення.

Згідно аспектів та варіантів втілення, що включають лікування захворювання або стану однією або більшою кількістю сполук, описаних в даній заявці, у винаході запропоновані способи лікування опосередкованого Kit захворювання або стану у суб'єкта, який цього потребує (наприклад, у ссавця, такого як людина, інші примати, спортивні тварини, тварини, що мають комерційний інтерес, такі як велика рогата худоба, сільськогосподарські тварини, такі як коні, або домашні тварини, такі як собаки та кішки), наприклад, захворювання або стану, що характеризується аномальною активністю Kit (наприклад, активністю кінази). У деяких варіантах втілення способи згідно з даним винаходом можуть включати введення суб'єкту, що страждає від або має ризик до опосередкованого c-Kit захворювання або стану, ефективної кількості однієї або більшої кількості сполук, описаних в даній заявці. В одному з варіантів втілення опосередковане Kit захворювання вибране з групи, що складається з злоякісних пухлин, що включають, але не обмежуються ними, мастоцитоми, дрібноклітинний рак легень,

недрібноклітинний рак легень (НДРЛ), рак яєчка, рак підшлункової залози, рак молочної залози, карциному з клітин Меркеля, карциноми жіночих статевих органів, саркоми нейроектодермальної природи, колоректальну карциному, карциному *in situ*, стромальні пухлини шлунково-кишкового тракту (GIST), ангіогенез пухлин, гліобластоми, астроцитому, нейробластоми, нейрофіброматоз (включаючи неоплазію клітин Шванна, зв'язану з нейрофіброматозом), гострий мієлоїдний лейкоз, гострий лімфоцитарний лейкоз, хронічний мієлоїдний лейкоз, мастоцитоз, меланому та мастоцитоми собак; серцево-судинних захворювань, що включають, але не обмежуються ними, атеросклероз, кардіоміопатію, серцеву недостатність, легеневу артеріальну гіпертензію та фіброз легень; запальних та аутоімунних показань, що включають, але не обмежуються ними, алергію, анафілаксію, астму, ревматоїдний артрит, алергійний риніт, розсіяний склероз, запальну хворобу кишечника, відторгнення трансплантату, гіпереозинофілію, кропив'янку та дерматит; шлунково-кишкових показань, що включають, але не обмежуються ними, гастроезофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ), езофагіт та виразки шлунково-кишкового тракту; офтальмологічних показань, що включають, але не обмежуються ними, увеїт та ретиніт; та неврологічних показань, що включають, але не обмежуються ними, мігрень.

Згідно з аспектами та варіантами втілення, що включають лікування захворювання або стану однією або більшою кількістю сполук, описаних в даній заявці, у винаході запропоновані способи лікування опосередкованого Fms захворювання або стану у суб'єкта, який цього потребує (наприклад, у ссавця, такого як людина, інші примати, спортивні тварини, тварини, що мають комерційний інтерес, такі як велика рогата худоба, сільськогосподарські тварини, такі як коні, або домашні тварини, такі як собаки та кішки), наприклад, захворювання або стану, що характеризується аномальною активністю Fms (наприклад, активністю кінази). У деяких варіантах втілення способи згідно з даним винаходом можуть включати введення суб'єкту, що страждає від або має ризик до опосередкованого Fms захворювання або стану, ефективної кількості однієї або більшої кількості сполук, описаних в даній заявці. В одному з варіантів втілення опосередковане Fms захворювання вибране з групи, що складається з запальних та аутоімунних показань, що включають, але не обмежуються ними, ревматоїдний артрит, остеоартрит, псоріатичний артрит, псоріаз, дерматит, анкілозуючий спондиліт, поліоміозит, дерматоміозит, системний склероз, ювенільний ідіопатичний артрит, ревматичну поліміалгію, хворобу Шегрена, гістіоцитоз з клітин Лангерганса (LCH), хворобу Стілла, запальну хворобу кишечника, виразковий коліт, хворобу Крона, системний вовчаковий еритематоз (SLE), імунну тромбоцитопенічну пурпуру (ІТП), утворення мієлоїдних клітин при аутоотрансплантації, відторгнення трансплантату, хронічну обструктивну хворобу легень (ХОХЛ), емфізему, хворобу Кавасакі, гемофагоцитарний синдром (синдром активації макрофагів), багатоцентровий ретикулогістіоцитоз та атеросклероз; метаболічних порушень, що включають, але не обмежуються ними, діабет I типу, діабет II типу, стійкість до інсуліну, гіперглікемію, ожиріння та ліполіз; порушень структури кістки, мінералізації та кісткоутворення та резорбції кісткової тканини, що включають, але не обмежуються ними, остеопороз, остеодистрофію, підвищений ризик переломів, хворобу Пагета, гіперкальцемію, викликаний інфекцією остеоліз (наприклад, остеомієліт) та періпротетичного або викликаного частинками зносу остеолізу; захворювань нирок та сечостатевої системи, що включають, але не обмежуються ними, ендометріоз, нефрит (наприклад, гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит, вовчаковий нефрит), некроз каналців, зв'язані з діабетом ускладнення нирок (наприклад, діабетичну нефропатію) та гіпертрофію нирок; порушень нервової системи, що включають, але не обмежуються ними, демієлінізуючі порушення (наприклад, розсіяний склероз, синдром Шарко-Марі-Тута), аміотрофічний латеральний склероз (ALS), важку міастенію, хронічну демієлінізуючу полінейропатію, інші демієлінізуючі порушення, інсульт, хворобу Альцгеймера та хворобу Паркінсона; болю, що включає, але не обмежується тільки ними, хронічний біль, гострий біль, запальний біль, нейропатичний біль, біль у кістці; злоякісних пухлин, що включають, але не обмежуються ними, множинну мієлому, гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ), хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ), рак легень, рак підшлункової залози, рак передміхурової залози, рак молочної залози, рак яєчників, нейробластоми, саркому, остеосаркому, гігантсьоклітинні пухлини (наприклад, гігантсьоклітинну пухлину кістки, гігантсьоклітинну пухлину сухожиль піхви (TGCT)), пігментний вілонодулярний синовіт (ПВС), ангіогенез пухлини, меланому, мультиформну гліобластоми, гліому, інші пухлини центральної нервової системи, метастаз пухлин в інші тканини, остеолітичні метастази в кістки та інші мієлопроліферативні захворювання, такі як мієлофіброз; васкуліту, що включає, але не обмежується ними, хворобу сполучної тканини, нодозний поліартеріїт, хворобу Бехчета, саркоїдоз, сімейну середземноморську лихоманку, васкуліт Чарга-Стросса, темпоральний артеріїт,

гігантськокклітинний артеріїт, артеріїт Такаюсу; офтальмологічних показань, що включають, але не обмежуються ними, увеїт, склерит, ретиніт, вікову макулярну дегенерацію, неоваскуляризацію хороїдеї, діабетичну ретинопатію; спадкових порушень, що включають, але не обмежуються ними, херувізм, нейрофіброматоз; показаний при інфекційних захворюваннях, що включають, але не обмежуються ними, інфекцій, пов'язаних з вірусом імунodefіциту людини, вірус гепатиту В, вірус гепатиту С, гранулоцитарний анаплазмоз людини; порушень зберігання лізосоми, що включають, але не обмежуються ними, хворобу Гоше, хворобу Фабрі, хворобу Німанна-Піка; показань при шлунково-кишкових захворюваннях, що включають, але не обмежуються ними, цироз печінки; показань при захворюваннях легень, що включають, але не обмежуються ними, фіброз легень, гостре ушкодження легень (наприклад, вентиляторне, викликане тютюновим димом або токсинами); та хірургічних показань, що включають, але не обмежуються ними, шунтування в умовах (штучного) кровообігу, судинну хірургію та судинні трансплантати.

Згідно з аспектами та варіантами втілення, що включають лікування захворювання або стану однією або більшою кількістю інших сполук, описаних в даній заявці, у винаході запропоновані способи лікування захворювання або стану, опосередкованого Fms та Kit, у суб'єкта, який цього потребує (наприклад, у ссавця, такого як людина, інші примати, спортивні тварини, тварини, що мають комерційний інтерес, такі як велика рогата худоба, сільськогосподарські тварини, такі як коні, або домашні тварини, такі як собаки та кішки), наприклад, захворювання або стану, що характеризується аномальною активністю Fms та аномальною активністю Kit (наприклад, активністю кінази). У деяких варіантах втілення способи згідно з даним винаходом можуть включати введення суб'єкту, що страждає від або має ризик до захворювання або стану, опосередкованого Fms та Kit, ефективною кількістю однієї або більшої кількості сполук, описаних в даній заявці. В одному з варіантів втілення стан, опосередкований Fms та Kit, вибраний з групи, що складається з ревматоїдного артриту, остеоартриту, псоріатичного артриту, псоріазу, дерматиту, алергії, анафілаксії, астми, алергічного риніту, анкілозуючого спондиліту, поліміозиту, дерматоміозиту, системного склерозу, ювенільного ідіопатичного артриту, ревматоїдної поліміалгії, хвороби Шегрена, гістіоцитозу з клітин Лангерганса, хвороби Стілла, запальної хвороби кишечника, виразкового коліту, хвороби Крона, системного вовчакового еритематозу, імунної тромбоцитопенічної пурпури, утворення мієлоїдних клітин при аутоотрансплантації, відторгнення трансплантату, хронічної обструктивної хвороби легень, емфіземи, хвороби Кавасакі, гемофагоцитарного синдрому, багатоцентрового ретикулогістіоцитозу, гіпереозинофілії та кропив'янки, діабету I типу, діабету II типу, стійкості до інсуліну, гіперглікемії, ожиріння та ліполізу, остеопорозу, остеодистрофії, підвищеного ризику переломів, хвороби Пагета, гіперкальцемії, викликаного інфекцією остеолізу та періпростетичного або викликаного частинками зносу остеолізу, ендометріозу, нефриту, нефриту каналців, пов'язаних з діабетом ускладнень нирок та гіпертрофії нирок, розсіяного склерозу, синдрому Шарко-Марі-Тута, аміотрофічного латерального склерозу, важкої міастенії, хронічної димієлінізуючої полінейропатії, інших демієлінізуючих порушень, інсульту, хвороби Альцгеймера та хвороби Паркінсона, гострого болю, невропатичного болю, запального болю, хронічного болю, мігрені, множинної мієломи, гострого лімфоцитарного лейкозу, гострого мієлоїдного лейкозу, хронічного мієлоїдного лейкозу, мастоцитом, мастоцитом собак, раку легень, раку яєчка, раку підшлункової залози, раку передміхурової залози, раку молочної залози, раку яєчників, карциноми з клітин Меркеля, карцином сечостатевої шляхів у жінок, колоректальної карциноми, карциноми in situ, стромальних пухлин шлунково-кишкового тракту, ангіогенезу пухлин, астроцитом, нейробластом, сарком, остеосарком, сарком нейроектодермальної природи, гігантськокклітинної пухлини кістки, гігантськокклітинної пухлини сухожиль піхви, пігментного вілонодулярного синовіту, меланоми, гліобластоми, мультиформної гліобластоми, гліоми, інших пухлин центральної нервової системи, нейрофіброматозу, (включаючи неоплазію клітин Шванка, зв'язану з нейрофіброматозом), мастоцитозу, метастазу пухлини в інші тканини, остеолітичних метастазів в кістку та інших хронічних мієлопроліферативних захворювань, таких як мієлофіброз, захворювань сполучної тканини, нодозного поліартеріїту, хвороби Бехчета, саркоїдозу, сімейної середземноморської лихоманки, васкуліту Чарга-Стросса, темпорального артеріїту, гігантськокклітинного артеріїту, артеріїту Такаюсу, увеїту, склериту, ретиніту, вікової макулярної дегенерації, неоваскуляризації хороїдеї, діабетичної ретинопатії, херувізму, нейрофіброматозу, інфекцій, пов'язаних з вірусом імунodefіциту людини, вірусу гепатиту В, вірусу гепатиту С, гранулоцитарного анаплазмозу людини, хвороби Гоше, хвороби Фабрі, хвороби Німанна-Піка, цирозу печінки, гастроентерогастральної рефлюксної хвороби, езофагіту та виразок шлунково-кишкового тракту, фіброзу легень, гострого ушкодження легень, шунтування,

судинної хірургії та судинних трансплантатів, атеросклерозу, кардіоміопатії, серцевої недостатності та легеневої артеріальної гіпертензії.

Згідно з аспектами та варіантами втілення, що включають лікування захворювання або стану однією або більшою кількістю сполук, описаних в даній заявці, у винаході запропоновані способи лікування захворювання або стану, опосередкованого Fms або Flt-3, у суб'єкта, який цього потребує (наприклад, у ссавця, такого як людина, інші примати, спортивні тварини, тварини, що мають комерційний інтерес, такі як велика рогата худоба, сільськогосподарські тварини, такі як коні, або домашні тварини, такі як собаки та кішки), наприклад, захворювання або стану, що характеризується аномальною активністю Fms та аномальною активністю Flt-3 (наприклад, активністю кінази). У деяких варіантах втілення способи згідно з даним винаходом можуть включати введення суб'єкту, що страждає від або має ризик до захворювання або стану, опосередкованого Fms та Flt-3, ефективної кількості однієї або більшої кількості сполук, описаних в даній заявці. В одному з варіантів втілення стан, опосередкований Fms та Flt-3, являє собою гострий мієлоїдний лейкоз.

Згідно з аспектами та варіантами втілення, що включають лікування захворювання або стану однією або більшою кількістю сполук, описаних в даній заявці, способи згідно з даним винаходом можуть включати введення ефективної кількості однієї або більшої кількості сполук, описаних в даній заявці, суб'єкту, який цього потребує, що страждає від або має ризик до захворювання або стану, вибраного з групи, що складається з ревматоїдного артриту, остеоартриту, остеопорозу, періпротетичного остеопорозу, системного склерозу, димієлінізуючих порушень, розсіяного склерозу, синдрому Шарко-Марі-Тута, аміотрофічного латерального склерозу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, виразкового коліту, хвороби Крона, імунної тромбоцитопенічної пурпури, атеросклерозу, системного вовчакового еритематозу, утворення мієлоїдних клітин при аутоотрансплантації, відторгнення трансплантатів, гломерулонефриту, інтерстиціального нефриту, вовчакового нефриту, некрозу каналців, діабетичної нефропатії, гіпертрофії нирок, діабету I типу, гострого болю, запального болю, невропатичного болю, гострого мієлоїдного лейкозу, меланому, множинної мієломи, метастатичного раку молочної залози, раку передміхурової залози, раку підшлункової залози, раку легень, раку яєчників, гліом, гліобластом, нейрофіброматозу, остеолітичних метастазів в кістки, метастазів в мозок, стромальних пухлин у шлунково-кишковому тракті та гігантсьоклітинних пухлин.

Згідно з аспектами та варіантами втілення, що включають лікування захворювання або стану однією або більшою кількістю сполук, описаних в даній заявці, способи згідно з даним винаходом можуть включати введення ефективної кількості однієї або більшої кількості сполук, описаних в даній заявці, суб'єкту, який цього потребує, що страждає від або має ризик до захворювання або стану, вибраного з групи, що складається з ревматоїдного артриту, стромальних пухлин у шлунково-кишковому тракті, меланому та нейрофіброматозу, де сполука являє собою інгібітор Kit, тобто має значення IC_{50} менше 500 нМ, менше 100 нМ, менше 50 нМ, менше 20 нМ, менше 10 нМ, менше 5 нМ або менше 1 нМ, визначене згідно загальноприйнятого дослідження активності Kit кінази.

Згідно з аспектами та варіантами втілення, що включають лікування захворювання або стану однією або більшою кількістю сполук, описаних в даній заявці, способи згідно з даним винаходом можуть включати введення ефективної кількості однієї або більшої кількості сполук, описаних в даній заявці, суб'єкту, який цього потребує, що страждає від або має ризик до захворювання або стану, вибраного з групи, що складається з розсіяного склерозу, гліобластоми, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, ревматоїдного артриту, остеоартриту, атеросклерозу, системного вовчакового еритематозу, гломерулонефриту, інтерстиціального нефриту, вовчакового нефриту, некрозу каналців, діабетичної нефропатії та гіпертрофії нирок, де сполука являє собою селективний інгібітор Fms, тобто має значення IC_{50} менше 500 нМ, менше 100 нМ, менше 50 нМ, менше 20 нМ, менше 10 нМ, менше 5 нМ або менше 1 нМ, визначене у загальноприйнятому дослідженні активності Fms кінази, та співвідношення значення IC_{50} для Kit кінази, визначеного у аналогічному загальноприйнятому дослідженні активності Kit кінази, та значення IC_{50} для Fms кінази, що становить >20 , також >30 , також >40 , також >50 , також >60 , також >70 , також >80 , також >90 , також >100 ; у деяких варіантах втілення сполука також є селективною у порівнянні з іншими протеїнкіназами, відмінними від Kit, при цьому співвідношення значення IC_{50} для іншої протеїнкінази, визначеного аналогічно, та значення IC_{50} для Fms кінази становить >20 , також >30 , також >40 , також >50 , також >60 , також >70 , також >80 , також >90 , також >100 , при цьому інші протеїнкінази включають, але не обмежуються ними, Flt-3, CSK, кіназу інсулінового рецептору, AMPK, PDGFR або VEGFR.

Згідно з аспектами та варіантами втілення, що включають лікування захворювання або стану однією або більшою кількістю сполук, описаних в даній заявці, способи згідно з даним винаходом можуть включати введення ефективної кількості однієї або більшої кількості сполук, описаних в даній заявці, суб'єкту, який цього потребує, що страждає від або має ризик до захворювання або стану, вибраного з розсіяного склерозу, гліобластоми, хвороби Альцгеймера та хвороби Паркінсона, де сполука являє собою селективний інгібітор Fms, тобто має значення IC_{50} менше 500 нМ, менше 100 нМ, менше 50 нМ, менше 20 нМ, менше 10 нМ, менше 5 нМ або менше 1 нМ, визначене у загальноприйнятому дослідженні активності Fms кінази, та співвідношення значення IC_{50} для Kit кінази, визначеного у аналогічному загальноприйнятому дослідженні активності Kit кінази, та значення IC_{50} для Fms кінази, що становить >20, також >30, також >40, також >50, також >60, також >70, також >80, також >90, також >100, де сполука ефективно проникає через гематоенцефалічний бар'єр; у деяких варіантах втілення сполука також є селективною у порівнянні з іншими протеїнкіназами, відмінними від Kit, при цьому співвідношення значення IC_{50} для іншої протеїнкінази, визначеного аналогічно, та значення IC_{50} для Fms кінази становить >20, також >30, також >40, також >50, також >60, також >70, також >80, також >90, також >100, при цьому інші протеїнкінази включають, але не обмежуються ними, Flt-3, CSK, кіназу інсулінового рецептору, AMPK, PDGFR або VEGFR.

Згідно з аспектами та варіантами втілення, що включають лікування захворювання або стану однією або більшою кількістю сполук, описаних в даній заявці, способи згідно з даним винаходом можуть включати введення ефективної кількості однієї або більшої кількості сполук, описаних в даній заявці, суб'єкту, який цього потребує, що страждає від або має ризик до захворювання або стану, вибраного з групи, що складається з ревматоїдного артриту, остеоартриту, атеросклерозу, системного вовчакового еритематозу, гломерулонефриту, інтерстиціального нефриту, вовчакового нефриту, некрозу каналців, діабетичної нефропатії та гіпертрофії нирок, де сполука являє собою селективний інгібітор Fms, тобто має значення IC_{50} менше 500 нМ, менше 100 нМ, менше 50 нМ, менше 20 нМ, менше 10 нМ, менше 5 нМ або менше 1 нМ, визначене у загальноприйнятому дослідженні активності Fms кінази, та співвідношення значення IC_{50} для Kit кінази, визначеного у аналогічному загальноприйнятому дослідженні активності Kit кінази, та значення IC_{50} для Fms кінази, що становить >20, також >30, також >40, також >50, також >60, також >70, також >80, також >90, також >100, де сполука не проникає ефективно через гематоенцефалічний бар'єр; у деяких варіантах втілення сполука також є селективною у порівнянні з іншими протеїнкіназами, відмінними від Kit, при цьому співвідношення значення IC_{50} для іншої протеїнкінази, визначеного аналогічно, та значення IC_{50} для Fms кінази становить >20, також >30, також >40, також >50, також >60, також >70, також >80, також >90, також >100, при цьому інші протеїнкінази включають, але не обмежуються ними, Flt-3, CSK, кіназу інсулінового рецептору, AMPK, PDGFR або VEGFR.

Згідно з аспектами та варіантами втілення, що включають лікування захворювання або стану однією або більшою кількістю сполук, описаних в даній заявці, способи згідно з даним винаходом можуть включати введення ефективної кількості однієї або більшої кількості сполук, описаних в даній заявці, суб'єкту, який цього потребує, що страждає від або має ризик до захворювання або стану, вибраного з групи, що складається з метастатичного раку молочної залози, раку передміхурової залози, множинної мієломи, меланоми, метастазів у мозку, нейрофіброматозу, стромальних пухлин у шлунково-кишковому тракті, ревматоїдного артриту та розсіяного склерозу, де сполука являє собою подвійний інгібітор Fms/Kit, тобто має значення IC_{50} менше 500 нМ, менше 100 нМ, менше 50 нМ, менше 20 нМ, менше 10 нМ, менше 5 нМ або менше 1 нМ, визначене у загальноприйнятому дослідженні активності Fms кінази, має значення IC_{50} менше 500 нМ, менше 100 нМ, менше 50 нМ, менше 20 нМ, менше 10 нМ, менше 5 нМ або менше 1 нМ, визначене у аналогічному загальноприйнятому дослідженні активності Kit кінази, де співвідношення значення IC_{50} для Kit кінази та значення IC_{50} для Fms кінази знаходиться у діапазоні від 20 до 0,05, також від 10 до 0,1, також від 5 до 0,2; у деяких варіантах втілення сполука також є селективною у порівнянні з іншими протеїнкіназами, відмінними від Kit, при цьому співвідношення значення IC_{50} для іншої протеїнкінази, визначеного аналогічно, та значення IC_{50} для Fms кінази становить >20, також >30, також >40, також >50, також >60, також >70, також >80, також >90, також >100, при цьому інші протеїнкінази включають, але не обмежуються ними, CSK, кіназу інсулінового рецептору, AMPK, PDGFR або VEGFR.

Згідно з аспектами та варіантами втілення, що включають лікування захворювання або стану однією або більшою кількістю сполук, описаних в даній заявці, способи згідно з даним винаходом включають введення ефективної кількості однієї або більше сполук, описаних в даній заявці, суб'єкту, який цього потребує, що страждає від або має ризик до гострого мієлоїдного лейкозу, де сполука являє собою подвійний інгібітор Fms/Flt-3, тобто має значення

IC₅₀ менше 500 нМ, менше 100 нМ, менше 50 нМ, менше 20 нМ, менше 10 нМ, менше 5 нМ або менше 1 нМ, визначене у загальноприйнятому дослідженні активності Fms кінази, має значення IC₅₀ менше 500 нМ, менше 100 нМ, менше 50 нМ, менше 20 нМ, менше 10 нМ, менше 5 нМ або менше 1 нМ, визначене у аналогічному загальноприйнятому дослідженні активності Flt-3 кінази, де співвідношення значення IC₅₀ для Flt-3 кінази та значення IC₅₀ для Fms кінази знаходиться у діапазоні від 20 до 0,05, також від 10 до 0,1, також від 5 до 0,2; у деяких варіантах втілення сполука також є селективною у порівнянні з іншими протеїнкіназами, відмінними від Flt-3, при цьому співвідношення значення IC₅₀ для іншої протеїнкінази, визначеного аналогічно, та значення IC₅₀ для Fms кінази становить >20, також >30, також >40, також >50, також >60, також >70, також >80, також >90, також >100, при цьому інші протеїнкінази включають, але не обмежуються ними, CSK, кіназу інсулінового рецептору, AMPK, PDGFR або VEGFR.

Згідно двадцять п'ятого аспекту одну або більшу кількість сполук або композицій, описаних в даній заявці, можна застосовувати для одержання лікарського засобу для лікування опосередкованого Kit захворювання або стану, вибраного з групи, що складається зі злоскісних пухлин, що включають, але не обмежуються ними, мастоцитоми, дрібноклітинний рак легень, недрібноклітинний рак легень, рак яєчка, рак підшлункової залози, рак молочної залози, карциному з клітин Меркеля, карциноми жіночих статевих органів, саркоми нейроектодермальної природи, колоректальну карциному, карциному in situ, стромальні пухлини у шлунково-кишковому тракті, ангиогенез пухлин, гліобластому, астроцитому, нейробластому, нейрофіброматоз (включаючи неоплазію з клітин Шванна, зв'язану з нейрофіброматозом), гострий мієлоїдний лейкоз, гострий лімфоцитарний лейкоз, хронічний мієлоїдний лейкоз, мастоцитоз, меланому та мастоцитоми у собак; серцево-судинних захворювань, що включають, але не обмежуються ними, атеросклероз, кардіоміопатію, серцеву недостатність, легеневу артеріальну гіпертензію та фіброз легень; запальних та аутоімунних показань, що включають, але не обмежуються ними, алергію, анафілаксію, астму, ревматоїдний артрит, алергійний риніт, розсіяний склероз, запальну хворобу кишечника, відторгнення трансплантату, гіпереозинофілію, кропив'янку та дерматит; шлунково-кишкових показань, що включають, але не обмежуються ними, гастроезофагеальну рефлюксну хворобу, езофагіт та виразки шлунково-кишкового тракту; офтальмологічних показань, що включають, але не обмежуються ними, увеїт та ретиніт; та неврологічних показань, що включають, але не обмежуються ними, мігрень. У винаході додатково запропоновані одна або більша кількість сполук або композицій, описаних в даній заявці, для застосування для лікування опосередкованого Kit захворювання або стану, описаного в даній заявці.

Згідно двадцять шостого аспекту одну або більшу кількість сполук, описаних в даній заявці, можна застосовувати для одержання лікарського засобу для лікування опосередкованого Fms захворювання або стану, вибраного з групи, що складається з запальних та аутоімунних показань, що включають, але не обмежуються ними, ревматоїдний артрит, остеоартрит, псоріатичний артрит, псоріаз, дерматит, анкілозуючий спондиліт, поліоміозит, дерматоміозит, системний склероз, ювенільний ідіопатичний артрит, ревматоїдну поліміалгію, хворобу Шегрена, гістіоцитоз з клітин Лангерганса (LCH), хворобу Стілла, запальну хворобу кишечника, виразковий коліт, хворобу Крона, системний вовчаковий еритематоз (SLE), імунну тромбоцитопенічну пурпуру (ІТП), утворення мієлоїдних клітин при ауто трансплантації, відторгнення трансплантату, хронічну обструктивну хворобу легень (ХОХЛ), емфізему, хворобу Кавасакі, гемофагоцитарний синдром (синдром активації макрофагів), багатоцентричний ретикулогістіоцитоз та атеросклероз; метаболічних порушень, що включають, але не обмежуються ними, діабет I типу, діабет II типу, стійкість до інсуліну, гіперглікемію, ожиріння та ліполіз; порушень структури кістки, мінералізації, кісткоутворення та резорбції кістки, що включають, але не обмежуються ними, остеопороз, остеодистрофію, підвищений ризик переломів, хворобу Пагета, гіперкальцемію, викликаний інфекцією остеоліз (наприклад, остеомієліт) та періпростетичний або викликаний частинками зносу остеоліз; захворювання нирок та сечостатевих шляхів, що включають, але не обмежуються ними, ендометріоз, нефрит (наприклад, гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит, вовчаковий нефрит), некроз каналців, зв'язані з діабетом ускладнення в нирках (наприклад, діабетичну нефропатію) та гіпертрофію нирок; порушень нервової системи, що включають, але не обмежуються ними, демієлінізуючі порушення (наприклад, розсіяний склероз, синдром Шарко-Марі-Тута), аміотрофічний латеральний склероз (ALS), важку міастенію, хронічну демієлінізуючу полінейропатію, інші демієлінізуючі порушення, інсульт, хворобу Альцгеймера та хворобу Паркінсона; біль, що включає, але не обмежується ними, хронічний біль, гострий біль, запальний біль, невропатичний біль, біль в кістці; злоскісних пухлин, що включають, але не обмежуються ними, множинну мієлому, гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ), хронічний мієлоїдний

лейкоз (ХМЛ), рак легень, рак підшлункової залози, рак передміхурової залози, рак молочної залози, рак яєчників, нейробластоми, саркому, остеосаркому, гігантськокклітинні пухлини (наприклад, гігантськокклітинну пухлину кістки, гігантськокклітинну пухлину сухожиль піхви (TGCT)), пігментний вілонодулярний синовіт (ПВС), ангиогенез пухлин, меланому, мультиформну гліобластоми, гліому, інші пухлини центральної нервової системи, метастази пухлин в інших тканинах, остеолітичні метастази в кістки та інші хронічні мієлопроліферативні порушення, такі як мієлофіброз; васкуліту, що включає, але не обмежується ними, хворобу сполучної тканини, нодозний поліартеріїт, хворобу Бехчета, саркоїдоз, сімейну середземноморську лихоманку, васкуліт Чарга-Стросса, темпоральний артеріїт, гігантськокклітинний артеріїт, артеріїт Такаюсу; офтальмологічних показань, що включають, але не обмежуються ними, увеїт, склерит, ретиніт, вікову макулярну дегенерацію, неоваскуляризацію хороїдеї, діабетичну ретинопатію; спадкових порушень, що включають, але не обмежуються ними, херувізм, нейрофіброматоз; показань при інфекційних захворюваннях, що включають, але не обмежуються ними, інфекції, зв'язані з вірусом імунодефіциту людини, вірус гепатиту В, вірус гепатиту С, гранулоцитарний анаплазмоз людини; порушень зберігання лізосом, що включають, але не обмежуються ними, хворобу Гоше, хворобу Фабрі, хворобу Німанна-Піка; шлунково-кишкових показань, що включають, але не обмежуються ним, цироз печінки; легеневи показань, що включають, але не обмежуються ними, фіброз легень, гостре ушкодження легень (наприклад, вентиляторне або викликане тютюновим димом або токсинами); та хірургічних показань, що включають, але не обмежуються ними, шунтування (в умовах штучного кровообігу), судинну хірургію та судинні трансплантати. У винаході додатково запропоновані одна або більша кількість сполук або композицій, описаних в даній заявці, для застосування для лікування опосередкованого Fms захворювання або стану, описаного в даній заявці.

Згідно двадцять сьомого аспекту одну або більшу кількість сполук, описаних в даній заявці, можна застосовувати для одержання лікарського засобу для лікування опосередкованого Fms та опосередкованого Kit захворювання або стану, вибраного з групи, що складається з ревматоїдного артриту, остеоартриту, псоріатичного артриту, псоріазу, дерматиту, алергії, анафілаксії, астми, алергійного риніту, анкілозуючого спондиліту, поліоміозиту, дерматоміозиту, системного склерозу, ювенільного ідіопатичного артриту, ревматоїдної поліміалгії, хвороби Шегрена, гістіоцитозу з клітин Лангерганса, хвороби Стілла, запальної хвороби кишечника, виразкового коліту, хвороби Крона, системного вовчакового еритематозу, імунної тромбоцитопенічної пурпури, утворення мієлоїдних клітин при ауто трансплантації, відторгнення трансплантату, хронічної обструктивної хвороби легень, емфіземи, хвороби Кавасакі, гемофагоцитарного синдрому, багатоцентрового ретикулогістіоцитозу, гіпереозинофілії та кропив'янки, діабету I типу, діабету II типу, стійкості до інсуліну, гіперглікемії, ожиріння та ліполізу, остеопорозу, остеодистрофії, підвищеного ризику переломів, хвороби Пагета, гіперкальцеїї, викликаного інфекцією остеолізу та перипротетичного або викликаного частинками зносу остеолізу, ендометріозу, нефриту, нефриту каналців, пов'язаних з діабетом ускладнень в нирках та гіпертрофії нирок, розсіяного склерозу, синдрому Шарко-Марі-Тута, аміотрофічного латерального склерозу, важкої міастенії, хронічної демієлінізуючої полінейропатії, інших демієлінізуючих порушень, інсульту, хвороби Альцгеймера та хвороби Паркінсона, гострого болю, невропатичного болю, запального болю, хронічного болю, мігрені, множинної мієломи, гострого лімфоцитарного лейкозу, гострого мієлоїдного лейкозу, хронічного мієлоїдного лейкозу, мастоцитом, мастоцитом у собак, раку легень, раку яєчка, раку підшлункової залози, раку передміхурової залози, раку молочної залози, раку яєчників, карциноми з клітин Меркеля, карцином жіночих статевих органів, колоректальної карциноми, карциноми *in situ*, стромальних пухлин у шлунково-кишковому тракті, ангиогенезу пухлин, астроцитом, нейробластом, саркоми, остеосаркоми, сарком нейроектодермальної природи, гігантськокклітинної пухлини кістки, гігантськокклітинної пухлини сухожиль піхви, пігментного вілонодулярного синовіту, меланоми, гліобластоми, мультиформної гліобластоми, гліоми, інших пухлин центральної нервової системи, нейрофіброматозу (включаючи неоплазію з клітин Шванна, зв'язану з нейрофіброматозом), мастоцитозу, метастазів пухлин в інших тканинах, остеолітичних метастазів в кістки та інших хронічних мієлопроліферативних захворювань, таких як мієлофіброз, хвороби сполучної тканини, нодозного поліартеріїту, хвороби Бехчета, саркоїдозу, сімейної середземноморської лихоманки, васкуліту Чарга-Стросса, темпорального артеріїту, гігантськокклітинного артеріїту, артеріїту Такаюсу, увеїту, склериту, ретиніту, вікової макулярної дегенерації, неоваскуляризації хороїдеї, діабетичної ретинопатії, херувізму, нейрофіброматозу, інфекцій, пов'язаних з вірусом імунодефіциту людини, вірусу гепатиту В, вірусу гепатиту С, гранулоцитарного анаплазмозу людини, хвороби Гоше, хвороби Фабрі,

хвороби Німанна-Піка, цирозу печінки, гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, езофагіту та виразок шлунково-кишкового тракту, фіброзу легень, гострого ушкодження легень, шунтування, судинної хірургії та судинних трансплантатів, атеросклерозу, кардіоміопатії, серцевої недостатності та легеневої артеріальної гіпертензії. У винаході додатково запропоновані одна
 5 або більша кількість сполук або композицій, описаних в даній заявці, для застосування для лікування опосередкованого Fms та опосередкованого Kit захворювання або стану, описаного в даній заявці.

Згідно двадцять восьмого аспекту одну або більшу кількість сполук, описаних в даній заявці, можна застосовувати для одержання лікарського засобу для лікування захворювання або стану,
 10 вибраного з групи, що складається з ревматоїдного артриту, остеоартриту, остеопорозу, періпростетичного остеолізу, системного склерозу, димієлінізуючих порушень, розсіяного склерозу, синдрому Шарко-Марі-Тута, аміотрофічного латерального склерозу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, виразкового коліту, хвороби Крона, імунної тромбоцитопенічної пурпури, утворення мієлоїдних клітин при аутоотрансплантації, відторгнення
 15 трансплантату, гломерулонефриту, інтерстиціального нефриту, вовчакового нефриту, некрозу каналців, діабетичної нефропатії, гіпертрофії нирок, діабету I типу, гострого болю, запального болю, невропатичного болю, гострого мієлоїдного лейкозу, меланоми, множинної мієломи, метастатичного раку молочної залози, раку передміхурової залози, раку підшлункової залози, раку легень, раку яєчників, гліом, гліобластом, нейрофіброматозу, остеолітичних метастазів в кістки, метастазів у мозку, стромальних пухлин у шлунково-кишковому тракті та гігантськоклітинних пухлин.

Згідно двадцять дев'ятого аспекту одну або більшу кількість сполук, описаних в даній заявці, які являють собою інгібітор Kit, можна застосовувати для одержання лікарського засобу для
 20 лікування ревматоїдного артриту, стромальних пухлин у шлунково-кишковому тракті, меланоми або нейрофіброматозу.

Згідно тридцятого аспекту одну або більшу кількість сполук, описаних в даній заявці, які являють собою селективний інгібітор Fms, можна застосовувати для одержання лікарського засобу для лікування розсіяного склерозу, гліобластоми, хвороби Альцгеймера, хвороби
 30 Паркінсона, ревматоїдного артриту, остеоартриту, атеросклерозу, системного вовчакового еритематозу, гломерулонефриту, інтерстиціального нефриту, вовчакового нефриту, некрозу каналців, діабетичної нефропатії або гіпертрофії нирок.

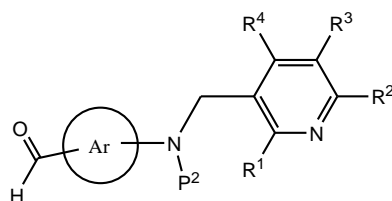
Згідно тридцять першого аспекту одну або більшу кількість сполук, описаних в даній заявці, які являють собою селективний інгібітор Fms та ефективно проникають через гематоенцефалічний бар'єр, можна застосовувати для одержання лікарського засобу для
 35 лікування розсіяного склерозу, гліобластоми, хвороби Альцгеймера або хвороби Паркінсона.

Згідно тридцять другого аспекту одна або більша кількість сполук, описаних в даній заявці, які являють собою селективний інгібітор Fms, але не проникають ефективно через гематоенцефалічний бар'єр, можна застосовувати для одержання лікарського засобу для
 40 лікування ревматоїдного артриту, остеоартриту, атеросклерозу, системного вовчакового еритематозу, гломерулонефриту, інтерстиціального нефриту, вовчакового нефриту, некрозу каналців, діабетичної нефропатії або гіпертрофії нирок.

Згідно тридцять третього аспекту одну або більшу кількість сполук, описаних в даній заявці, які являють собою подвійний інгібітор Fms/Kit, можна застосовувати для одержання лікарського засобу для лікування метастатичного раку молочної залози, раку передміхурової залози, множинної мієломи, меланоми, гострого мієлоїдного лейкозу, метастазів у мозку, нейрофіброматозу, стромальних пухлин у шлунково-кишковому тракті, ревматоїдного артриту
 45 або розсіяного склерозу.

Згідно тридцять четвертого аспекту одну або більшу кількість сполук, описаних в даній заявці, які являють собою подвійний інгібітор Fms/Flt-3, можна застосовувати для одержання
 50 лікарського засобу для лікування гострого мієлоїдного лейкозу.

Згідно тридцять п'ятого аспекту у винаході запропонована проміжні сполука Формули V:



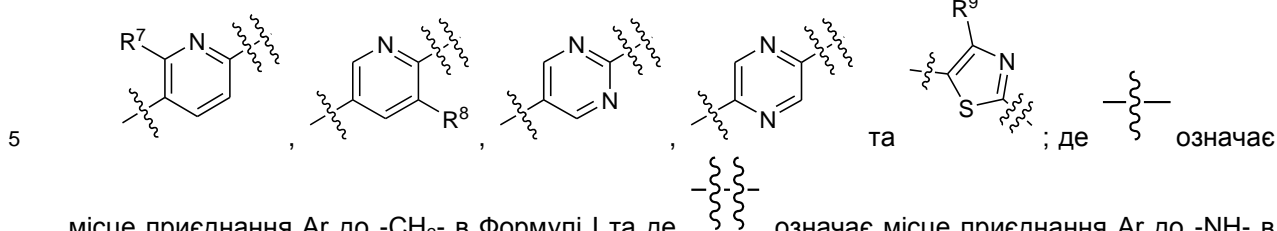
Формула V

або її стереоізомер,

де:

R^2 являє собою амінозахисну групу;

Ag вибраний з групи, що складається з:



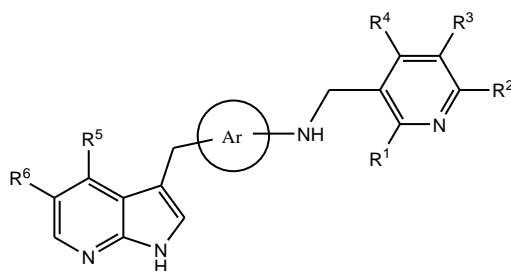
місце приєднання Ag до $-CH_2-$ в Формулі I та де означає місце приєднання Ag до $-NH-$ в Формулі I;

кожен R^1 , R^2 , R^3 та R^4 незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$, галогену, нижчого алкілу, галогензаміщеного нижчого алкілу, алкоксизаміщеного нижчого алкілу, циклоалкіламіно групи, $-CN$, $-O-R^{40}$, $-S(O)_2-R^{41}$, $-S(O)_2-N(H)-R^{42}$, $-N(H)-R^{42}$, $-N(R^{42})_2$ та $-N(H)-S(O)_2-R^{43}$, за умови, що щонайменше два з R^1 , R^2 , R^3 та R^4 являють собою $-H$, а один з R^1 , R^2 , R^3 та R^4 відрізняється від водню, де:

R^{40} являє собою нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, метоксизаміщений нижчий алкіл або циклоалкіл;

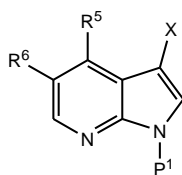
R^{41} , R^{42} та R^{43} являють собою нижчий алкіл. У деяких варіантах втілення змінні Ag, R^7 , R^8 , R^9 , R^1 , R^2 , R^3 та R^4 визначені у даному описі.

Згідно тридцять шостого аспекту у винаході запропонований спосіб одержання сполуки Формули I':



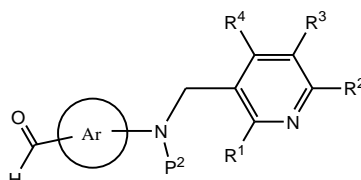
Формула I'

Спосіб включає приведення у взаємодію сполуки Формули IV:



Формула IV

зі сполукою Формули V:



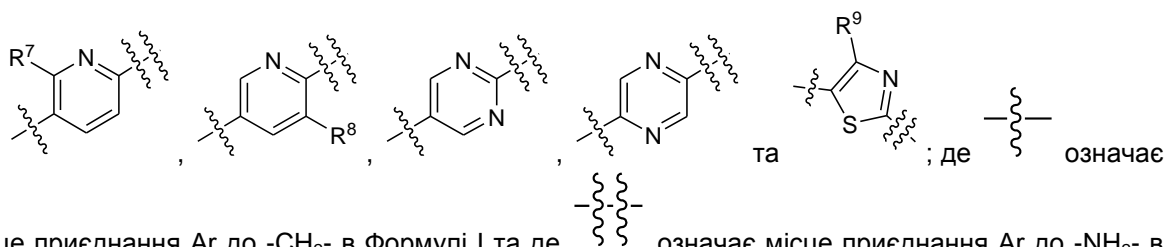
Формула V

в умовах, достатніх для одержання сполуки Формули I, де:

кожен з P^1 та P^2 незалежно являє собою амінозахисну групу;

X являє собою H або галоген;

Ag вибраний з групи, що складається з:



місце приєднання Ag до $-CH_2-$ в Формулі I та де означає місце приєднання Ag до $-NH_2-$ в Формулі I;

кожен R^1 , R^2 , R^3 та R^4 незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$, нижчого алкілу, галогензаміщеного нижчого алкілу, алкоксизаміщеного нижчого алкілу, циклоалкіламіно групи, $-CN$, $-O-R^{40}$, $-S(O)_2-R^{41}$, $-S(O)_2-N(H)-R^{42}$, $-N(H)-R^{42}$, $-N(R^{42})_2$ та $-N(H)-S(O)_2-R^{43}$, за умови, що щонайменше два з R^1 , R^2 , R^3 та R^4 являють собою $-H$, а один з R^1 , R^2 , R^3 та R^4 відрізняється від водню, де:

R^{40} являє собою нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, метоксизаміщений нижчий алкіл або циклоалкіл;

R^{41} , R^{42} та R^{43} являють собою нижчий алкіл;

R^5 вибраний з групи, що складається з $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, нижчого алкілу, галогензаміщеного алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, фенілу, піразолілу, $-CN$, $-O-R^{10}$, $-C(O)-N(H)-R^{11}$, $-C(O)-O-R^{11}$, $-S(O)_2-R^{12}$, $-S(O)_2-N(H)-R^{11}$, $-N(H)-C(O)-R^{12}$ та $-N(H)-S(O)_2-R^{12}$, де піразоліл можливо заміщений нижчим алкілом або гетероциклоалкілом;

R^6 вибраний з групи, що складається з H , галогену, нижчого алкілу, галогензаміщеного алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, фенілу, піразолілу, $-CN$, $-O-R^{13}$, $-C(O)-N(H)-R^{14}$, $-C(O)-O-R^{14}$, $-S(O)_2-R^{15}$, $-S(O)_2-N(H)-R^{14}$, $-N(H)-C(O)-R^{15}$ та $-N(H)-S(O)_2-R^{15}$, де піразоліл можливо заміщений нижчим алкілом або гетероциклоалкілом;

R^7 являє собою H , галоген або нижчий алкіл;

R^8 являє собою H , галоген, нижчий алкіл або нижчий алкокси;

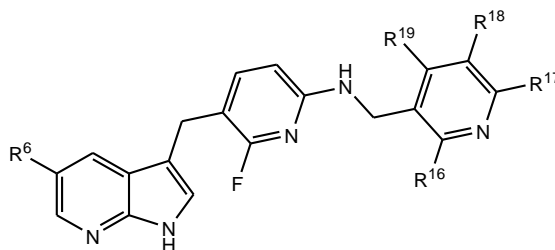
R^9 являє собою H або галоген;

R^{10} та R^{13} незалежно являють собою $-H$, нижчий алкіл, нижчий алкіл, заміщений $-O-CH_3$, нижчий алкіл, заміщений діалкіламіном, або нижчий алкіл, заміщений гетероциклоалкілом;

R^{11} та R^{14} незалежно являють собою водень або нижчий алкіл; та

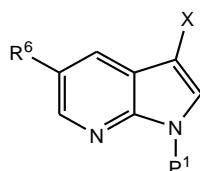
кожен R^{12} та R^{15} незалежно являє собою нижчий алкіл, за умови, що сполука відрізняється від сполук, представлених в Таблиці 1. P^1 та P^2 являють собою амінозахисні групи, описані в даній заявці. В одному з варіантів втілення P^2 являє собою т-бутоксикарбоніл. У іншому варіанті втілення P^1 являє собою фенілсульфоніл. В одному з варіантів втілення приведення у взаємодію проводять шляхом реакції сполук Формули IV зі сполуками Формули V у присутності сильної основи, такої як гідроксид лужного металу. Типові гідроксиди лужних металів включають $NaOH$, KOH та $LiOH$. У іншому варіанті втілення приведення у взаємодію включає одержання реагенту Грін'яра зі сполук Формули IV та подальше приведення у взаємодію реагенту Грін'яра, отриманого зі сполуки Формули IV, та сполук Формули V. У іншому варіанті втілення приведення у взаємодію включає реакцію сполук Формули IV та сполук Формули V у присутності комплексу паладію. У деяких варіантах втілення змінні R^5 та R^6 визначені в будь-якому з представлених вище варіантів втілення сполук Формули I. У деяких варіантах втілення змінні R^1 , R^2 , R^3 та R^4 визначені в будь-якому з представлених вище варіантів втілення сполук Формули I.

Згідно з деякими варіантами втілення у винаході запропонований спосіб одержання сполуки Формули II':



Формула II'

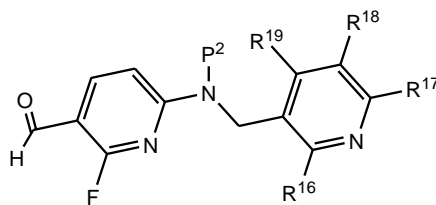
Спосіб включає приведення у взаємодію сполуки Формули VI:



Формула VI

зі сполукою Формули VII:

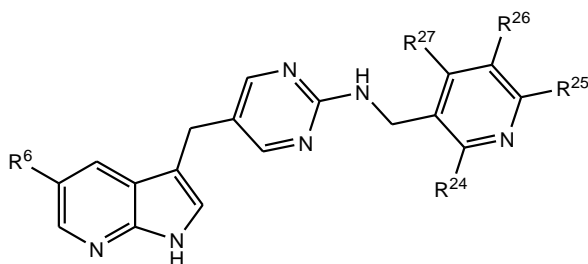
5



Формула VII

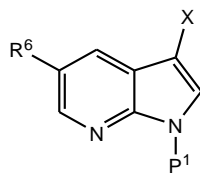
в умовах, достатніх для одержання сполуки Формули II', де кожен P^1 та P^2 незалежно являє собою амінозахисну групу; X являє собою H або галоген, R^6 вибраний з групи, що складається з H , галогену, нижчого алкілу, галогензаміщеного алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, фенілу, піразолілу, $-CN$, $-O-R^{13}$, $-C(O)-N(H)-R^{14}$, $-C(O)-O-R^{14}$, $-S(O)_2-R^{15}$, $-S(O)_2-N(H)-R^{14}$, $-N(H)-C(O)-R^{15}$ та $-N(H)-S(O)_2-R^{15}$, де піразоліл можливо заміщений нижчим алкілом або гетероциклоалкілом. Кожен R^{16} , R^{17} , R^{18} та R^{19} незалежно вибраний з H , галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси, галогензаміщеного нижчого алкілу, $-OR^{20}$ або алкоксизаміщеного нижчого алкілу. В одному з варіантів втілення R^6 являє собою нижчий алкіл. У іншому варіанті втілення R^6 являє собою CH_3 або CN . У іншому варіанті втілення R^6 являє собою метил, етил або пропіл. P^1 та P^2 являють собою амінозахисні групи, описані в даній заявці. В одному з варіантів втілення P^2 являє собою t -бутоксикарбоніл. У іншому варіанті втілення P^1 являє собою фенілсульфоніл. В одному з варіантів втілення приведення у взаємодію проводять шляхом реакції сполук Формули VI та сполук Формули VII у присутності сильної основи, такої як гідроксид лужного металу. Типові гідроксиди лужних металів включають $NaOH$, KOH та $LiOH$. У іншому варіанті втілення приведення у взаємодію включає одержання реагенту Грін'яра зі сполуки Формули VI та наступне приведення у взаємодію реагенту Грін'яра, отриманого зі сполуки Формули VI, та сполук Формули VII.

Згідно з деякими варіантами втілення у винаході запропонований спосіб одержання сполуки Формули III':



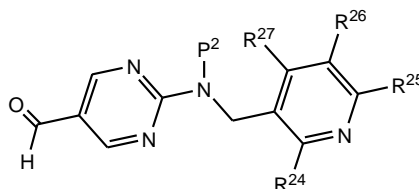
Формула III'

Спосіб включає приведення у взаємодію сполуки Формули VI:



Формула VI

зі сполукою Формули VIII:



Формула VIII

в умовах, достатніх для одержання сполуки Формули III', де кожен P^1 та P^2 незалежно являє собою амінозахисну групу; X являє собою H або галоген; R^6 вибраний з групи, що складається з H, галогену, нижчого алкілу, галогензаміщеного алкілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, фенолу, піразолілу, -CN, -O- R^{13} , -C(O)-N(H)- R^{14} , -C(O)-O- R^{14} , -S(O)₂- R^{15} , -S(O)₂-N(H)- R^{14} , -N(H)-C(O)- R^{15} та -N(H)-S(O)₂- R^{15} , де піразоліл можливо заміщений нижчим алкілом або гетероциклоалкілом. Кожен R^{16} , R^{17} , R^{18} та R^{19} незалежно вибраний з H, галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси, галогензаміщеного нижчого алкілу, -OR²⁰ або алкоксизаміщеного нижчого алкілу. В одному з варіантів втілення R^6 являє собою нижчий алкіл. У іншому варіанті втілення R^6 являє собою CH₃ або CN. У іншому варіанті втілення R^6 являє собою метил, етил або пропіл. P^1 та P^2 являють собою амінозахисні групи, описані в даній заявці. В одному з варіантів втілення P^2 являє собою т-бутоксикарбоніл. У іншому варіанті втілення P^1 являє собою фенолсульфоніл. В одному з варіантів втілення приведення у взаємодію проводять шляхом реакції сполук Формули VI та сполук Формули VIII у присутності сильної основи, такої як гідроксид лужного металу. Типові гідроксиди лужних металів включають NaOH, KOH та LiOH. У іншому варіанті втілення приведення у взаємодію включає одержання реагенту Грін'яра зі сполук Формули VI та наступне приведення у взаємодію реагенту Грін'яра, отриманого зі сполук Формули VI, та сполук Формули VIII.

Додаткові аспекти та варіанти втілення будуть очевидні з представленого нижче детального опису винаходу та формули винаходу.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

У даному описі використовують представлені нижче визначення, якщо явно не зазначено інше:

Передбачається, що всі атоми, позначені у Формулі, розкритій у даній заявці, або у структурі, забезпеченій у цьому описі, або у визначеннях змінних, що відносяться до цієї структури, включають будь-які ізотоп зазначених атомів, поки однозначно не вказано інше. Зрозуміло, що для будь-якого даного атому ізотопи можуть бути присутніми, головним чином, у співвідношеннях відповідно до їх природного вмісту, або один або більша кількість конкретних атомів може бути збагачена одним або більшою кількістю ізотопів, використовуючи синтетичні способи, відомі кваліфікованим у даній галузі техніки спеціалістам. Таким чином, водень включає, наприклад, ¹H, ²H, ³H; вуглець включає, наприклад, ¹¹C, ¹²C, ¹³C, ¹⁴C; кисень включає, наприклад, ¹⁶O, ¹⁷O, ¹⁸O; азот включає, наприклад, ¹³N, ¹⁴N, ¹⁵N; сірка включає, наприклад, ³²S, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ³⁷S, ³⁸S; фтор включає, наприклад, ¹⁷F, ¹⁸F, ¹⁹F; хлор включає, наприклад, ³⁵Cl, ³⁶Cl, ³⁷Cl, ³⁸Cl, ³⁹Cl; та подібні.

"Галоген" відноситься до всіх галогенів, тобто до хлору (Cl), фтору (F), бром (Br), або йоду (I).

"Нижчий алкіл", що використовується окремо або у комбінації, означає отриманий з алкану радикал, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю (якщо відсутнє конкретне визначення), що включає алкіл з лінійним ланцюгом або розгалужений алкіл. Лінійна або розгалужена група нижчого алкілу є хімічно можливою та прикріплена до будь-якої доступної точки для забезпечення стійкої сполуки. У багатьох варіантах втілення, нижчий алкіл являє собою лінійну або розгалужену алкільну групу, що містить 1-6, 1-4, або 1-2, атомів вуглецю, таку як метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, трет-бутіл, та подібні. Нижчий алкіл може бути незалежно заміщений згідно опису даної заявки, якщо не зазначено інше, одним або більше, переважно 1, 2, 3, 4 або 5, також 1, 2 або 3 замісниками, де замісники представлені у даному описі. Крім того, можливі замісники приєднуються до будь-якого доступного атому з утворенням стабільної сполуки. Наприклад, "галогензаміщений нижчий алкіл" означає нижчу алкільну групу, заміщену одним або більше атомом галогену, переважно нижчий алкіл заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 атомами галогену, також 1, 2 або 3 атомами галогену. Крім того, можливі замісники приєднуються до будь-якого доступного атому з утворенням стабільної сполуки. Наприклад, "фторзаміщений нижчий алкіл" означає нижчу алкільну групу, заміщену одним або більше атомом фтору, таку як перфторалкіл, при цьому переважно нижчий алкіл заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 атомами фтору, також 1, 2 або 3 атомами фтору. Типові фторзаміщені нижчі алкіли включають, але не

обмежуються ними, CF_3 , CF_2CF_3 , CH_2CF_3 та т.д. Слід розуміти, що замісники є хімічно дозволеними та приєднуються до будь-якого доступного атому з утворенням стабільної сполуки.

"Нижчий алкокси" відноситься до нижчих алкільних груп, визначених у даному описі, приєднаним до залишку молекули через атом кисню. Типові алкоксигрупи включають метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, н-пентокси, н-гептокси та т.д., а також їх ізомери.

"Нижчий алкеніл", використовуваний окремо або в комбінації, означає лінійний або розгалужений вуглеводень, що містить 2-6 атомів вуглецю (якщо відсутнє конкретне визначення) та щонайменше один, переважно 1-3, більш переважно 1-2, найбільш переважно один, вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Вуглець-вуглецеві подвійні зв'язки можуть міститися в лінійному ланцюгу або в розгалужених фрагментах. Лінійна або розгалужена алкенільна група є хімічно дозволеною та приєднується в будь-якому доступному місці з одержанням стабільної сполуки. Приклади нижчих алкенільних груп включають етеніл, пропеніл, ізопропеніл, бутеніл та т.д.

"Нижчий алкініл", використовуваний окремо або в комбінації, означає лінійний або розгалужений вуглеводень, що містить 2-6 атомів вуглецю (якщо відсутнє конкретне визначення), що містить щонайменше один, переважно один, вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Лінійна або розгалужена алкінільна група є хімічно дозволеною та приєднується в будь-якому доступному місці з одержанням стабільної сполуки. Приклади алкінільних груп включають етиніл, пропініл, бутиніл та т.д.

"Циклоалкіл" відноситься до насиченої або ненасиченої неароматичної моноциклічної, біциклічної або трициклічної системи вуглеводневих кілець, яка містить 3-10, також 3-8, більш переважно 3-6, членів у кільці, такої як циклопропіл, циклопентил, циклогексил, адамантил та т.д.

"Гетероциклоалкіл" відноситься до насиченої або ненасиченої неароматичної циклоалкільної групи, яка містить від 5 до 10 атомів, у якій від 1 до 3 атомів вуглецю в кільці заміщені на гетероатоми, вибрані з O, S або N, можливо конденсованої з бензильним кільцем або гетероарилом, що містить 5-6 членів в кільці. Мається на увазі, що гетероциклоалкіл також включає окислені атоми S або N, наприклад, сульфініл, сульфоніл та N-оксид третинного атому азоту в кільці. Також мається на увазі, що гетероциклоалкіл включає сполуки, в яких атом вуглецю в кільці може бути оксозаміщеним, тобто атом вуглецю в кільці являє собою карбонільну групу, наприклад, в лактонах та лактамах. Місцем приєднання гетероциклоалкільного кільця є атом вуглецю або атом азоту, при цьому стабільність кільця зберігається. Приклади гетероциклоалкільних груп включають, але не обмежуються ними, морфоліно, тетрагідрофураніл, дигідропіридиніл, піперидиніл, піролідиніл, піролідоніл, піперазиніл, дигідробензофурил та дигідроіндоліл.

"Циклоалкіламіно" означає групу $-\text{NR}^a\text{R}^b$, де R^a та R^b , об'єднані з атомом азоту, утворюють 5-7-членний гетероциклоалкіл, де гетероциклоалкіл може містити додатковий гетероатом в кільці, такий як O, N або S та також може бути додатково заміщений нижчим алкілом. Приклади 5-7-членних гетероциклів включають, але не обмежуються ними, піперидин, піперазин, 4-метилпіперазин, морфолін та тіоморфолін. Слід розуміти, що якщо циклоалкіламіно є замісником інших фрагментів, тоді вони є хімічно дозволеними та приєднуються до будь-якого доступного атому з одержанням стабільної сполуки.

Використовувана у даному описі "захисна група" відноситься до угруповання атомів, яке в результаті приєднання до реакційноздатної групи маскує, знижує або попереджає її реакційну здатність. Приклади захисних груп можна знайти у Т.В. Гріна та П.Г. Вутса (T.W. Greene and P.G. Wuts), *Protective Groups in Organic Chemistry*, (Wiley, 4th ed. 2006), Бокаж та Айера (Beaucage and Iyer), *Tetrahedron* 48:2223-2311 (1992) та Харрісона та Харрісона із співавторами (Harrison and Harrison et al.), *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons. 1971-1996). Типові амінозахисні групи включають форміл, ацетил, трифторацетил, бензил, бензилоксикарбоніл (CBZ), трет-бутоксикарбоніл (Boc), триметилсиліл (TMS), 2-триметилсилілетансульфоніл (SES), тритил та заміщені тритильні групи, алілоксикарбоніл, 9-флуоренілметилоксикарбоніл (Fmoc), нітровератрилоксикарбоніл (NVOC), триізопропілсиліл (TIPS), фенілсульфоніл та т.д. (див. також Бойл А.Л. (Boyle, A.S.)) (редактор), *Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry*, John Wiley and Sons, New York, Volume 1, 2000).

Використовувана у даному описі "відхідна група" має значення, що традиційно відповідає цьому терміну в синтетичній органічній хімії, тобто являє собою атом або групу, здатну заміщатися на нуклеофіл, та включає галоген (такий як хлор, бром та йод), алкансульфонілокси, аренсульфонілокси, алкілкарбонілокси (наприклад, ацетокси),

арилкарбонілокси, мезилокси, тозилокси, трифторметансульфонілокси, арилокси (наприклад, 2,4-динітрофенокси), метокси, N,O-диметилгідроксиламіно та т.д.

Використовувані у даному описі терміни "лікувати", "лікування", "терапія", "терапії" та т.д. відносяться до введення речовини, наприклад, однієї або більшої кількості сполук, описаних в даній заявці, в кількості, ефективній для профілактики, ослаблення або полегшення одного або більше симптомів захворювання або стану, тобто показання, та/або для збільшення тривалості виживання суб'єкту, що піддався лікуванню.

Використовуваний у даному описі термін "опосередковане Fms та/або Kit протеїнкіназою захворювання або стан" відноситься до захворювання або стану, у якому біологічна функція Fms протеїнкінази, включаючи будь-які її мутації, Kit протеїнкінази, включаючи будь-які її мутації, або Fms та Kit протеїнкіназ, включаючи будь-які їх мутації, впливає на розвиток, протікання та/або симптоми захворювання або стану, та/або при якому модуляція Fms та/або Kit протеїнкінази змінює розвиток, протікання та/або симптоми захворювання або стану. Опосередковане Fms та/або Kit протеїнкіназою захворювання або стан включає захворювання або стан, при якому модуляція робить терапевтичну сприятливу дію, наприклад, де лікування інгібітором(ами) Fms та/або Kit протеїнкіназою, включаючи одну або більшу кількість сполук, описаних в даній заявці, робить сприятливу терапевтичну дію у суб'єкта, що страждає від або має ризик до захворювання або стану.

Використовувані у даному описі терміни "опосередковане Fms протеїнкіназою захворювання або стан", "опосередковане c-fms захворювання або стан" та т.д. відносяться до захворювання або стану, у якому біологічна функція Fms протеїнкінази, включаючи будь-які її мутації, впливає на розвиток, протікання та/або симптоми захворювання або стану, та/або у якому модуляція Fms протеїнкінази змінює розвиток, протікання та/або симптоми захворювання або стану. Опосередковане Fms протеїнкіназою захворювання або стан включає захворювання або стан, при якому інгібування Fms робить терапевтичну сприятливу дію, наприклад, де лікування інгібітором(ами) Fms, включаючи одну або більшу кількість сполук, описаних в даній заявці, робить терапевтичну сприятливу дію, у суб'єкта, що страждає від або має ризик до захворювання або стану.

Використовувані у даному описі терміни "опосередковане Kit протеїнкіназою захворювання або стан", "опосередковане c-kit захворювання або стан" та т.д. відносяться до захворювання або стану, у якому біологічна функція Kit протеїнкінази, включаючи будь-які її мутації, впливає на розвиток, протікання та/або симптоми захворювання або стану, та/або у якому модуляція Kit протеїнкінази змінює розвиток, протікання та/або симптоми захворювання або стану. Опосередковане Kit протеїнкіназою захворювання або стан включає захворювання або стан, при якому інгібування Kit робить терапевтичну сприятливу дію, наприклад, де лікування інгібітором(ами) Kit, включаючи одну або більшу кількість сполук, описаних в даній заявці, робить терапевтичну сприятливу дію, у суб'єкта, що страждає від або має ризик до захворювання або стану.

Використовуваний у даному описі термін "подвійний інгібітор Fms/Kit" відноситься до сполуки, яка інгібує Fms та Kit протеїнкінази, тобто до сполуки, що має значення IC_{50} менше 500 нМ, менше 100 нМ, менше 50 нМ, менше 20 нМ, менше 10 нМ, менше 5 нМ або менше 1 нМ, визначене у загальноприйнятому дослідженні активності Fms кінази, та що має значення IC_{50} менше 500 нМ, менше 100 нМ, менше 50 нМ, менше 20 нМ, менше 10 нМ, менше 5 нМ або менше 1 нМ, визначене у аналогічному загальноприйнятому дослідженні активності Kit кінази, де активність є приблизно рівною в кожному випадку. Сполуки розглядають як такі, що мають приблизно однакову активність, якщо співвідношення значення IC_{50} для активності Kit кінази та значення IC_{50} для активності Fms кінази знаходиться у діапазоні від 20 до 0,05, також від 10 до 0,1, також від 5 до 0,2. Зазначені сполуки є ефективними для лікування захворювання або стану, яке являє собою опосередковане Fms протеїнкіназою, Kit протеїнкіназою або Fms протеїнкіназою та Kit протеїнкіназою захворювання або стан. Зазначені сполуки переважно, але не обов'язково, є селективними у порівнянні з іншими протеїнкіназами, тобто при порівнянні з іншою протеїнкіназою значення IC_{50} для іншої кінази, ділене на значення IC_{50} для Fms кінази, становить >20, також >30, також >40, також >50, також >60, також >70, також >80, також >90, також >100. Переважно сполуки є селективними у порівнянні з іншими протеїнкіназами, що включають, але не обмежуються ними, CSK, кіназу інсулінового рецептору, AMPK, PDGFR або VEGFR. Незважаючи на те, що необхідно розуміти, що подвійний інгібітор Fms/Kit можна застосовувати для лікування будь-якого опосередкованого Fms протеїнкіназою захворювання або стану, подвійне інгібування Fms та Kit робить сприятливу дію на лікування певних захворювань або станів, що включають, але не обмежуються ними, метастатичний рак молочної залози, рак передміхурової залози, множинну мієлому, меланому, гострий мієлоїдний

лейкоз, метастази у мозку, нейрофіброматоз, стромальні пухлини у шлунково-кишковому тракті, ревматоїдний артрит або розсіяний склероз.

Використовуваний у даному описі термін "подвійний інгібітор Fms/Flt-3" відноситься до сполуки, яка інгібує Fms та Flt-3 протеїнкінази, тобто до сполуки, що має значення IC_{50} менше 500 нМ, менше 100 нМ, менше 50 нМ, менше 20 нМ, менше 10 нМ, менше 5 нМ або менше 1 нМ, визначене у загальноприйнятому дослідженні активності Fms кінази, та що має значення IC_{50} менше 500 нМ, менше 100 нМ, менше 50 нМ, менше 20 нМ, менше 10 нМ, менше 5 нМ або менше 1 нМ, визначене у аналогічному загальноприйнятому дослідженні активності Flt-3 кінази, де активність є приблизно рівною в кожному випадку. Сполуки розглядають як такі, що мають приблизно однакову активність, якщо співвідношення значення IC_{50} для активності Flt-3 кінази та значення IC_{50} для активності Fms кінази знаходиться у діапазоні від 20 до 0,05, також від 10 до 0,1, також від 5 до 0,2. Зазначені сполуки є ефективними для лікування захворювання або стану, яке являє собою опосередковане Fms протеїнкіназою, Flt-3 протеїнкіназою або Fms протеїнкіназою та Flt-3 протеїнкіназою захворювання або стан. Зазначені сполуки переважно, але не обов'язково, є селективними у порівнянні з іншими протеїнкіназами, тобто при порівнянні з іншою протеїнкіназою значення IC_{50} для іншої кінази, ділене на значення IC_{50} для Fms кінази, становить >20 , також >30 , також >40 , також >50 , також >60 , також >70 , також >80 , також >90 , також >100 . Переважно сполуки є селективними у порівнянні з іншими протеїнкіназами, що включають, але не обмежуються ними, CSK, кіназу інсулінового рецептору, AMPK, PDGFR або VEGFR. Незважаючи на те, що необхідно розуміти, що подвійний інгібітор Fms/Flt-3 можна застосовувати для лікування будь-якого опосередкованого Fms протеїнкіназою захворювання або стану, подвійне інгібування Fms та Flt-3 робить сприятливу дію на лікування певних захворювань або станів, що включають, але не обмежуються ним, гострий мієлоїдний лейкоз.

Використовуваний у даному описі термін "селективний інгібітор Fms" відноситься до сполуки, яка селективно інгібує Fms кіназу у порівнянні з Kit кіназою, тобто до сполуки, що має значення IC_{50} менше 500 нМ, менше 100 нМ, менше 50 нМ, менше 20 нМ, менше 10 нМ, менше 5 нМ або менше 1 нМ, визначене у загальноприйнятому дослідженні активності Fms кінази, та що має співвідношення значення IC_{50} для Kit кінази, визначеного у аналогічному загальноприйнятому дослідженні Kit кінази, та значення IC_{50} для Fms кінази, що становить >20 , також >30 , також >40 , також >50 , також >60 , також >70 , також >80 , також >90 , також >100 . Зазначені сполуки є ефективними для лікування захворювання або стану, який опосередкований Fms протеїнкіназою, не впливаючи на Kit протеїнкіназу. Зазначені сполуки переважно, але не обов'язково, є селективними у порівнянні з іншими протеїнкіназами, тобто при порівнянні з іншою протеїнкіназою значення IC_{50} для іншої кінази, ділене на значення IC_{50} для Fms кінази, становить >20 , також >30 , також >40 , також >50 , також >60 , також >70 , також >80 , також >90 , також >100 . Переважно сполуки є селективними у порівнянні з іншими протеїнкіназами, що включають, але не обмежуються ними, CSK, кіназу інсулінового рецептору, AMPK, PDGFR або VEGFR. Незважаючи на те, що необхідно розуміти, що селективний інгібітор Fms можна застосовувати для лікування будь-якого опосередкованого Fms захворювання або стану, селективність до Fms робить сприятливу дію на лікування певних захворювань або станів, що включають, але не обмежуються ними, ревматоїдний артрит, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, остеоартрит, нефрит, діабетичну нефропатію або гіпертрофію нирок.

Використовуваний у даному описі термін "гематоенцефалічний бар'єр" відноситься до фізичного бар'єру у кровотоці, який попереджає поступлення багатьох речовин, включаючи деякі невеликі молекули лікарських засобів, в центральну нервову систему (ЦНС). Ліки, які призначені для взаємодії з молекулярними мішенями в ЦНС, повинні проникати через гематоенцефалічний бар'єр для досягнення своїх запланованих мішеней. На противагу цьому, діючі на периферії агенти не повинні проникати через гематоенцефалічний бар'єр для попередження будь-яких пов'язаних з ЦНС побічних ефектів. Здатність сполук проникати через гематоенцефалічний бар'єр виражають у вигляді проникності гематоенцефалічного бар'єру або співвідношень концентрацій сполуки у стані спокою у мозку та у крові. Експериментально проникність гематоенцефалічного бар'єру можна вимірювати за допомогою *in vivo* способів. Для вимірювання частини сполуки, що переноситься з крові в мозкову тканину, можна застосовувати різні способи, включаючи розділення кров:мозок, перфузію мозку, коефіцієнт поглинання у мозку та внутрішньомозковий мікродіаліз. Тим не менше, ці *in vivo* способи є трудомісткими та внаслідок своєї природи мають низьку продуктивність. На практиці часто застосовують обчислювальні способи *in silico* для прогнозування проникності гематоенцефалічного бар'єру перед підтвердженням *in vivo*. Більшість моделей гематоенцефалічного бар'єру, які були створені до теперішнього часу, основані на припущенні, що більша частина сполук переноситься через гематоенцефалічний бар'єр шляхом пасивної дифузії. Серед всіх фізико-

хімічних властивостей площа полярної поверхні (PSA) краще всього корелює з проникністю гематоенцефалічного бар'єру для пасивно дифундуючих сполук. Згідно з емпіричними даними мають на увазі, що сполуки, що мають площу полярної поверхні, що становить 100 або більше, як правило, з низькою вірогідністю проникають через гематоенцефалічний бар'єр. Площу полярної поверхні легко вирахувати з врахуванням структури сполуки за допомогою опублікованого алгоритму (Ертль із співавторами (Ertl et al.), J. Med. Chem. 2000, 43:3714-3717). Незважаючи на те, що необхідно розуміти, що селективний інгібітор Fms можна застосовувати для лікування будь-якого опосередкованого Fms протеїнкіназою захворювання або стану, сполуки, які ефективно проникають через гематоенцефалічний бар'єр, роблять сприятливу дію на лікування певних захворювань або станів, що включають, але не обмежуються ними, розсіяний склероз, гліобластому, хворобу Альцгеймера та хворобу Паркінсона, при цьому сполуки, які не проникають ефективно через гематоенцефалічний бар'єр, роблять сприятливу дію на лікування певних захворювань або станів, що включають, але не обмежуються ними, ревматоїдний артрит, остеоартрит, атеросклероз, системний вовчаковий еритематоз, гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит, вовчаковий нефрит, некроз каналців, діабетичну нефропатію або гіпертрофію нирок.

Використовуваний у даному описі термін "тверда форма" відноситься до твердого препарату (тобто до препарату, який не є газом або рідиною) фармацевтично активної сполуки, який підходить для введення передбачуваному тваринному суб'єкту в терапевтичних цілях. Тверда форма включає будь-які комплекси, такі як сіль, змішаний кристалічний або аморфний комплекс, а також будь-які поліморфи сполуки. Тверда форма може бути по суті кристалічною, напівкристалічною або по суті аморфною. Тверду форму можна вводити безпосередньо або застосовувати для одержання підходящої композиції, що має покращені фармацевтичні властивості. Наприклад, тверду форму можна застосовувати в складі, що містить щонайменше один фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.

Використовуваний у даному описі термін "по суті кристалічна" речовина має на увазі речовину, яка має ступінь кристалізації, що становить більше ніж приблизно 90 %; а "кристалічна" речовина описує речовину, яка має ступінь кристалізації, що становить більше ніж приблизно 98 %.

Використовуваний у даному описі термін "по суті аморфна" речовина має на увазі речовину, яка має ступінь кристалізації, що становить не більше ніж приблизно 10 %; а "аморфна" речовина описує речовину, яка має ступінь кристалізації, що становить не більше ніж приблизно 2 %.

Використовуваний у даному описі термін "напівкристалічна" речовина має на увазі речовину, яка має ступінь кристалізації, що становить більше 10 %, але не більше 90 %; переважно "напівкристалічна" речовина описує речовину, яка має ступінь кристалізації більше 20 %, але не більше 80 %. В одному з аспектів даного винаходу можна отримувати суміш твердих форм сполуки, наприклад, суміш аморфної та кристалічної твердих форм, наприклад, для одержання "напівкристалічної" твердої форми. Зазначену "напівкристалічну" тверду форму можна отримувати за допомогою способів, відомих в даній галузі, наприклад, шляхом змішування аморфної твердої форми та кристалічної твердої форми в бажаному співвідношенні. В деяких випадках сполука, змішувана з кислотою або основою, утворює аморфний комплекс; напівкристалічну тверду речовину можна отримувати, застосовуючи стехіометричний надлишок сполуки в аморфному комплексі сполуки та кислоти або основи, що тим самим приводить до одержання аморфного комплексу в кількості, що залежить від стехіометричного надлишку, що містить надлишок сполуки в кристалічній формі. Надлишок сполуки, застосовуваної для одержання комплексу, можна регулювати для одержання бажаного співвідношення аморфного комплексу та кристалічної сполуки в отриманій суміші твердих форм. Наприклад, якщо аморфний комплекс кислоти або основи та сполуки має стехіометрію 1:1, тоді одержання зазначеного комплексу з мольним співвідношенням сполуки та кислоти або основи, що становить 2:1, приведе до одержання твердої форми, яка містить 50 % аморфного комплексу та 50 % кристалічної сполуки. Зазначена суміш твердих форм може робити сприятливу дію як лікарський продукт, наприклад, за рахунок одержання аморфного компоненту, що має покращені біофармацевтичні властивості, разом з кристалічним компонентом. Аморфний компонент швидше стає біодоступним, при цьому кристалічний компонент пізніше стає біодоступним. Зазначена суміш може забезпечувати швидкий та тривалий вплив активної сполуки.

Використовуваний у даному описі термін "комплекс" відноситься до комбінації фармацевтично активної сполуки та додаткових молекулярних частинок, які утворюють або приводять до одержання нових хімічних частинок в твердій формі. В деяких випадках комплекс

може являти собою сіль, тобто якщо додаткові молекулярні частинки містять кислотний/основний протиіон для кислотної/основної групи сполуки, що приводить до кислотно-основної взаємодії з утворенням типової солі. Незважаючи на те, що зазначені сольові форми, як правило, є по суті кристалічними, вони також можуть являти собою частково кристалічні, по суті аморфні або аморфні форми. В деяких випадках додаткові молекулярні частинки у комбінації з фармацевтично активною сполукою утворюють несольовий змішаний кристал, тобто сполука та молекулярні частинки взаємодіють за способом, відмінним від типової кислотно-основної взаємодії, але все одно утворюють по суті кристалічну структуру. Змішані кристали також можуть утворюватися з солі сполуки та додаткових молекулярних частинок. В деяких випадках комплекс являє собою по суті аморфний комплекс, у якому можуть відбуватися кислотно-основні взаємодії, аналогічні взаємодіям в солях, які не приводять до утворення типових сольових кристалів, але замість цього утворюють по суті аморфну тверду речовину, тобто тверду речовину, на порошковій рентгенівській дифрактограмі якої відсутні виражені піки (наприклад, на якій присутнє аморфне гало).

Використовуваний у даному описі термін "стехіометрія" відноситься до мольного співвідношення двох або більше реагентів, які об'єднуються з утворенням комплексу, наприклад, до мольного співвідношення кислоти або основи та сполуки, які утворюють аморфний комплекс. Наприклад, 1:1 суміш кислоти або основи та сполуки (тобто 1 моль кислоти або основи на моль сполуки) приводить до одержання аморфної твердої форми, яка має стехіометрію 1:1.

Використовуваний у даному описі термін "композиція" відноситься до фармацевтичного препарату, що підходить для введення передбачуваному суб'єкту в терапевтичних цілях, який містить щонайменше одну фармацевтично активну сполуку, включаючи будь-які її тверді форми. Композиція може містити щонайменше один фармацевтично прийнятний компонент для одержання покращеного складу сполуки, такої як підходящий носій або наповнювач.

Використовуваний у даному описі термін "суб'єкт" відноситься до живого організму, який піддають лікуванню сполуками, описаними в даній заявці, що включає, але не обмежується ними, будь-якого ссавця, такого як людина, інші примати, спортивні тварини, тварини, що мають комерційний інтерес, такі як велика рогата худоба, сільськогосподарські тварини, такі як коні, або домашні тварини, такі як собаки та кішки.

Використовуваний у даному описі термін "біофармацевтичні властивості" відноситься до фармакокінетичної дії сполуки або комплексу згідно з даним винаходом, включаючи розчинення, всмоктуваність та розподілення сполуки після введення суб'єкту. Як такі, конкретні тверді форми сполук згідно з даним винаходом, такі як аморфні комплекси сполук згідно з даним винаходом, призначені для забезпечення покращеного розчинення та всмоктуваності активної сполуки, яку, як правило, виражено в покращеній C_{\max} (тобто максимальній досяжній концентрації в плазмі після введення лікарського засобу) та збільшеній AUC (тобто площі під кривою залежності концентрації лікарського засобу в плазмі від часу після введення лікарського засобу).

Термін "фармацевтично прийнятний" означає, що зазначена речовина не має властивостей, які змушують компетентного лікаря зупинити введення речовини пацієнту після встановлення хвороби або стану, що потребує лікування та відповідного способу введення. Наприклад, в цілому, необхідно, щоб зазначена речовина була по суті стерильною, наприклад, для препаратів, що вводять ін'єкцією.

Деякі сполуки згідно з даним винаходом можуть існувати в несольватованих формах, а також у сольватованих формах, включаючи гідратовані форми. "Гідрат" відноситься до комплексу, що утворюється в результаті об'єднання молекул води з молекулами або іонами розчиненої речовини. "Сольват" відноситься до комплексу, що утворюється в результаті об'єднання молекул розчинника з молекулами або іонами розчиненої речовини. Розчинник може являти собою органічну сполуку, неорганічну сполуку або їх суміш. Мається на увазі, що сольват включає гідрат. Деякі приклади розчинників включають, але не обмежуються ними, метанол, N,N-диметилформамід, тетрагідрофуран, диметилсульфоксид та воду. В цілому, сольватовані форми еквівалентні несольватованим формам та включені в межі даного винаходу. Деякі сполуки згідно з даним винаходом можуть існувати в декількох кристалічних або аморфних формах. В цілому, всі фізичні форми еквівалентні застосуванням, описаним в даному винаході, та включені в межі даного винаходу.

В контексті даного опису термін "терапевтично ефективний" або "ефективна кількість" показує, що речовина або кількість речовини є ефективною для профілактики, ослаблення або полегшення одного або більше симптомів захворювання або медичного стану та/або для збільшення тривалості виживання суб'єкту, якого піддали лікуванню.

В контексті даного опису терміни "синергічно ефективний" або "синергічний ефект" показує, що дві або більше сполук, які є терапевтично ефективними, у випадку застосування в комбінації забезпечують покращену терапевтичну дію у порівнянні з складеною дією, якої очікують з урахуванням дії кожного компоненту окремо.

Під "дослідженням" розуміють створення експериментальних умов та одержання даних, що стосуються конкретного результату експериментальних умов. Наприклад, ферменти можна досліджувати з урахуванням їх здатності діяти на субстрат, що піддається виявленню. Сполуку можна досліджувати з урахуванням її здатності зв'язувати конкретну молекулярну мішень або мішені.

Використовуваний у даному описі термін "модуляція" або "модулювати" відноситься до дії, яка полягає в зміні біологічної активності, зокрема біологічної активності, зв'язаної з конкретною біомолекулою, такою як протеїнкіназа. Наприклад, інгібітор конкретної біомолекули модулює активність цієї біомолекули, наприклад, ферменту, шляхом зниження активності біомолекули, такої як фермент. Зазначена активність, як правило, виражається у вигляді інгібуючої концентрації (IC_{50}) сполуки як інгібітору, наприклад, ферменту.

В контексті застосування, дослідження або скринінгу сполук, які є або можуть бути модуляторами, термін "приведення у взаємодію" означає, що сполуку(и) піддають достатньо тісному контакту з конкретною молекулою, комплексом, клітиною, тканиною, організмом або іншим конкретним матеріалом, щоб могло відбуватися зв'язування та/або хімічна реакція між сполукою та іншим конкретним матеріалом.

"Біль" або "больовий стан" може являти собою гострий та/або хронічний біль, що включає без обмежень арахноідит, артрит (наприклад, остеоартрит, ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, подагру); біль в спині (наприклад, ішіалгію, дискову грижу, спондилолітез, радикулопатію); пекучий біль; раковий біль; дисменорею; головні болі (наприклад, мігрені, кластерні головні болі, тензійні головні болі); головні та лицьові болі (наприклад, краніальну невралгію, тригемінальну невралгію); гіпералгезію; гіперпатію; запальний біль (наприклад, біль, зв'язаний з синдромом подразненого кишечника, запальної хворобою кишечника, виразковим колітом, хворобою Крона, циститом, біль, викликаний бактеріальною, грибковою або вірусною інфекцією); утворення келоїдів або рубцьової тканини; біль, викликаний пологовими схватками або народженням дитини; м'язовий біль (наприклад, в результаті поліміозиту, дерматоміозиту, міозиту з включеними тільцями, "тунельного синдрому" (наприклад, графоспазмів, синдрому зап'ястного каналу, тендоніту, теносиновіту)); міофасціального больового синдрому (наприклад, фіброміалгії); невропатичного болю (наприклад, діабетичної нейропатії, каузалгії, нейропатії стиснення, авульсії плечового сплетіння, потиличної невралгії, подагри, синдрому симпатичної рефлекторної дистрофії, фантомного або післяампутаційного болю, післягерпетичної невралгії, таламічного синдрому або болю в нерві, викликаного травмою (наприклад, ушкодженням нерву)), захворювання (наприклад, діабет, розсіяний склероз, синдром Гійєна-Барре, важку міастенію, нейродегенеративні захворювання, такі як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, аміотрофічний латеральний склероз або лікування раку); біль, викликаний порушеннями шкіри (наприклад, оперізуючим лишаєм, герпетичною лихоманкою, пухлинами шкіри, кистами, нейрофіброматозом); спортивні ушкодження (наприклад, порізи, вивихи, розтягнення, забиття, зміщення, переломи спинного мозку, голови); стеноз спинномозкового каналу; післяопераційний біль; тактильну алодинію; скронево-нижньочелепні порушення; захворювання або ушкодження судин (наприклад, васкуліт, ішемічну хворобу серця, реперфузійне ушкодження (наприклад, викликане ішемією, інсультом або інфарктом міокарда)); інші специфічні болі в органах або тканинах (наприклад, очний біль, біль в рогівці, біль в кістці, біль в серці, біль у внутрішніх органах (наприклад, в нирках, жовчному міхурі, шлунково-кишковому тракті), біль в суглобах, зубний біль, гіперчутливість в області тазу, тазовий біль, ниркові коліки, нетримання сечі); біль, зв'язаний з іншими захворюваннями (наприклад, серповидноклітинною анемією, СНІД, оперізуючим герпесом, псоріазом, ендометріозом, астмою, хронічною обструктивною хворобою легень (ХОХЛ), силікозом, саркоїдозом легень, езофагітом, печією, гастроезофагеальною рефлюксною хворобою, виразками шлунку та дванадцятипалої кишки, функціональною диспепсією, резорбцією кісткової тканини, остеопорозом, церебральною малярією, бактеріальним менінгітом); або біль, викликаний відторгненням трансплантату хазяїном або відторгненнями алотрансплантатів.

Цільові кінази та показання

Протеїнкінази грають ключову роль в розповсюдженні біохімічних сигналів по різних біологічних шляхах. Більше 500 кіназ було описано, було встановлено участь конкретних кіназ в широкому ряді захворювань або станів (тобто показань), що включають, наприклад, без

захворювання, неврологічні захворювання та інші захворювання. Як такі, кінази являють собою важливі контрольні точки для терапевтичного впливу невеликих молекул. Специфічні цільові протеїнкінази, тобто Fms кіназа та Kit кіназа, що описуються в даному винаході, описані в рівні техніки, включаючи, наприклад, без обмежень, описи в заявці на патент США №11/473347 (див. також опубліковану заявку РСТ WO2007002433), опис якої включено в дану заявку шляхом посилання на зазначені цільові кінази, а також наступні описи:

Fms: Цільова Fms кіназа (тобто саркома кішок МакДонах) є членом сімейства генів, спочатку виділеного зі штаму вірусу саркоми кішок Сьюзан МакДонах. Fms являє собою трансмембранну тирозинкіназу масою 108,0 кДа, закодовану хромосомою 5q33.2-q33.3 (символьно: CSF1R). Структура трансмембранного рецептору Fms включає два Ig-подібних домени, IgC2-подібний домен, два додаткових Ig-подібних домени, ТМ домен та ТК домен.

Fms являє собою рецептор макрофагального колонієстимулюючого фактору (М-КСФ) та має ключове значення для росту та диференціювання лінії моноцитів-макрофагів. Після зв'язування М-КСФ з позаклітинним доменом Fms рецептор димеризується та транс-автофосфорилує цитоплазматичні тирозинові залишки.

М-КСФ, вперше описаний Робінсоном із співавторами (Robinson and co-workers) (Blood. 1969, 33:396-9), являє собою цитокін, який контролює продукування, диференціювання та функцію макрофагів. М-КСФ стимулює диференціювання клітин-попередників в зрілі моноцити та збільшує тривалість виживання моноцитів. Крім того, М-КСФ збільшує цитотоксичність, продукування супероксидів, фагоцитоз, хемотаксис та вторинне продукування цитокінів додатковими факторами моноцитів та макрофагів. Приклади зазначених додаткових факторів включають гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ), інтерлейкін-6 (IL-6) та інтерлейкін-8 (IL-8). М-КСФ стимулює гематопоез, прискорює диференціювання та проліферацію попередників остеокластів та робить сильну дію на метаболізм ліпідів. Крім того, М-КСФ важливий при вагітності. Фізіологічно, великі кількості М-КСФ продукуються в плаценті, вважають, що М-КСФ грає суттєву роль в диференціюванні трофобластів (Мотоеши (Motoyoshi), Int J Hematol. 1998, 67:109-22). Підвищений вміст М-КСФ в сироватці на ранній стадії вагітності може впливати на імунологічні механізми, що відповідають за збереження вагітності (Фленаган та Лейдер (Flanagan & Lader), Curr Opin Hematol. 1998, 5:181-5).

Порушену експресію та/або активацію Fms зв'язують з виникненням гострого мієлоїдного лейкозу, ГМЛ (Рідж із співавторами (Ridge et al), Proc. Nat. Acad. Sci., 1990, 87:1377-1380). Вважають, що мутації кодону 301 приводять до неопластичної трансформації, викликані відсутністю залежності від лігандів та конститутивної тирозинкіназною активністю рецептору. Було показано, що тирозиновий залишок кодону 969 має негативну регуляторну активність, яка порушується в результаті заміни амінокислот. Відповідно, мутації Fms найбільш розповсюджені (20 %) при хронічному мієломоноцитарному лейкозі та ГМЛ типу М4 (23 %), кожен з яких характеризується моноцитарним диференціюванням.

Стан, зв'язаний з ГМЛ, являє собою хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ). Під час мієлоїдного бластного кризу (БК) при ХМЛ не випадкові додаткові аномалії хромосом виникають більше ніж у 80 % пацієнтів. Тим не менше, повідомлялось, що ці цитогенетичні зміни відбуваються на декілька місяців або років раніше появи клінічних ознак БК-ХМЛ, це дозволяє припустити, що інші біологічні явища можуть приймати участь у багатостадійному процесі трансформації ХМЛ в гостру фазу. Було показано, що продукування в аутокринних факторах росту відбувається в деяких гематологічних злоякісних пухлинах, зокрема, при ГМЛ. Спеккья із співавторами (Specchia et al) [Br J Haematol. 1992 Mar; 80(3):310-6] показали, що ген IL-1 бета експресується по суті у всіх випадках ХМЛ під час мієлоїдного бластного кризу, та у великій кількості випадків спостерігали конститутивну експресію гену М-КСФ. У множини пацієнтів дослідження Спеккья із співавторами спостерігали одночасну коекспресію Fms. Після впливу лейкемічних клітин на форболмірістатацетат (ФМА) вивільнення білку М-КСФ підтверджували у трьох з п'яти досліджуваних пацієнтів; тим не менше у цих пацієнтів не були виявлені в значних кількостях інтерлейкін-3 (IL-3), гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (ГМ-КСФ) або гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ), це показує, що при ГМЛ та ХМЛ існують різні варіанти секреції факторів росту, та що різні молекулярні події, можливо, приймають участь в керуванні проліферації лейкемічних клітин.

Спостереження того, що продукування М-КСФ, основного макрофагального фактору росту, збільшується в тканинах під час запалення (Ле Мер із співавторами (Le Meur et al), J. Leukocyte Biology. 2002;72:530-537) підтверджує участь Fms в певних захворюваннях. Наприклад, ХОХЛ характеризується обмеженням поступлення повітря, яке не є повністю зворотним. Обмеження поступлення повітря, як правило, прогресує та пов'язане з аномальною запальною відповіддю легень на шкідливі частинки або гази. Хронічне запалення при ХОХЛ спостерігають в дихальних

шляхах, паренхімі та в легеневій судинній системі. Популяція клітин запалення складається з нейтрофілів, макрофагів та Т-лімфоцитів, разом з еозинофілами у деяких пацієнтів. Мається на увазі, що макрофаги грають організаторську роль для запалення при ХОХЛ за рахунок вивільнення медіаторів, таких як ФНО- α , IL-8 та LT β 4, які здатні наносити ушкодження легеневій структурі та/або підтримувати нейтрофільне запалення.

Також сигнальна система M-KCF/fms є важливою для утворення остеокластів та виживання попередників остеокластів. Наприклад, втрата естрогену при менопаузі приводить до збільшення M-KCF і, таким чином, підвищеної кількості остеокластів та резорбції кістки, що приводить до підвищеного ризику переломів та остеопорозу. Відповідно, блокування цього сигналу є мішенню для інгібування резорбції кістки (Тейтельбаум (Teitelbaum), Science. 2000; 289:1504; Rohan, Science. 2000; 289:1508).

Атеросклероз, запальне захворювання стінок судин, пов'язаний із значною захворюваністю та смертністю. Дія інгібування Fms при лікуванні та профілактиці атеросклерозу обумовлена декількома явищами, які спостерігають (Ліббі (Libby), Nature. 2002;420:868-874). По-перше, моноцити, присутні в артеріальній інтимі, збільшують експресію фагоцитарних рецепторів та поглинають модифіковані ліпопротеїни. Отримані переважані ліпідами макрофаги розвиваються в пінисті клітини, що характеризують атеросклеротичне ушкодження. Макрофаги в атеромі секретують цитокіни та фактори росту, що приймають участь у прогресуванні ушкодження. Додатково, макрофаги реплікують всередині інтими. За допомогою Fms M-KCF активує перехід з моноциту в переважаний ліпідами макрофаг та збільшує експресію фагоцитарного рецептору А. Фактично атеросклеротичні бляшки надекспресують M-KCF, який є важливим для прогресування атеросклерозу. Було показано, що миші з дефіцитом M-KCF переносять атеросклероз в менше важкій формі у порівнянні з мишами з нормальним M-KCF (Раджавашист із співавторами (Rajavashisth, et. al.), J. Clin. Invest. 1998;101:2702-2710; Qiao, et. al., Am. J. Path. 1997;150:1687-1699). Відповідно, інгібітори Fms руйнують сигнальну систему M-KCF, знижуючи перетворення моноцитів в пінисті макрофаги, виживання та реплікацію макрофагів та сигнальну систему цитокінів, яка приймає участь в прогресуванні ушкодження.

Припускають, що роль M-KCF та Fms при емфіземі полягає в регуляції метаболізму еластину шляхом контролю матричних металопротеїнів. M-KCF грає важливу роль при модуляції накопичення та функції альвеолярних макрофагів (АМ) in vivo (Шибата із співавторами (Shibata et al), Blood 2001, 98: pp. 2845-2852). У мишей, що страждають від остеопетроз (Op/Op), M-KCF не піддається виявленню, та миші мають різну залежну від конкретної тканини понижену кількість макрофагів. Відповідно, була висунута гіпотеза, що кількість АМ знижується, а АМ мають змінену функцію у Op/Op мишей внаслідок відсутності M-KCF. Шибата із співавторами виявили, що кількість макрофагів у легенях, визначених у відділах легень, знижувалася у Op/Op мишей віком 20 днів, але не у Op/Op мишей старше 4 місяців, у порівнянні з даними, отриманими для відповідних по віку однопоносних мишей. Кількість АМ, що виділяється з бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ), також знижувалася у молодих, але не дорослих Op/Op мишей у порівнянні з контролем. Що важливо, АМ Op/Op спонтанно вивільнюють більшу кількість матричних металопротеїназ (ММП) у порівнянні з АМ контролю. З урахуванням підвищеного вивільнення ММП Op/Op миші мають аномальні відкладення еластину, та у них спонтанно розвивається емфізема за відсутності молекулярних або клітинних доказів запалення легень. Відповідно, модуляція активності металоеластази в макрофагах за допомогою M-KCF може контролювати деградацію волокон еластину в легенях або кров'яних судинах.

Метастатичні ракові клітини викликають деструкцію кістки та зв'язані з нею переломи, біль, деформацію та гіперкальцемію внаслідок продукування остеокластогенних факторів, включаючи M-KCF, клітинами пухлин (Клохізі із співавторами (Clohisy et al), Clin. Orthop. 2000, 373: 104-14). Зв'язування M-KCF з Fms продуктом стимулює утворення остеокластів та остеолітичну активність (Кодама із співавторами (Kodama et al), J. Exp. Med. 1991, 173: 269-72; Фенг із співавторами (Feng et al), Endocrinology 2002, 143: 4868-74). Відповідно, інгібування активності остеокластів на рівні Fms забезпечує привабливу мішень для ослаблення метастазів в кістці. Fms також являє собою мішень для ослаблення метастатичного раку молочної залози (Лавіцкі із співавторами (Lawicki et al.), Clin Chim Acta. 2006, Sep, 371(1-2):112-6; Вікофф із співавторами (Wyskoff et al.), Cancer Res. 2007, Mar 15, 67(6):2649-56).

Нефрит являє собою запалення нирок та може бути викликаний, наприклад, бактеріальною інфекцією нирок або впливом токсину. Тим не менше, нефрит частіше розвивається в результаті аномальної імунної реакції, яка може відбуватися, наприклад, якщо антитіло атакує нирку, як таку, або антиген, приєднаний до клітин нирки, або якщо комплекс антиген-антитіло, утворений у організмі, приєднується до клітин нирки. Деякі типи нефриту включають

інфільтрацію тканин нирки білими кров'яними клітинами та відкладеннями антитіл. В інших типах нефриту запалення може складатися з набряклих або зарубцьованих тканин без участі білих кров'яних клітин або антитіл. Крім того, нефрит може протікати в будь-якому місці нирки. Що стосується клубочків, прогресуюче ушкодження клубочків викликає зниження продукування сечі та накопичення кінцевих продуктів метаболізму в крові. Якщо ушкодження клубочків є важким, тоді запальні клітини та ушкоджені гломерулярні клітини накопичуються, стискають капіляри в клубочку та перешкоджають фільтрації. Рубцювання може розвиватися, порушуючи функцію нирок та знижуючи продукування сечі. В деяких випадках в невеликих судинах можуть утворюватися мікротромби, додатково знижуючи функцію нирок. Рідше, нефрит зачіпає тубулоінтерстиціальні тканини; зазначене запалення називають тубулоінтерстиціальним нефритом. Якщо запалення ушкоджує каналці та тубулоінтерстиціальні тканини, нирки втрачають здатність концентрувати сечу, виділяти (екскретувати) кінцеві продукти метаболізму з організму або зберігати потрібний баланс виділення натрію та інших електролітів, таких як калій. Якщо каналці та тубулоінтерстиціальні тканини ушкоджені, часто розвивається ниркова недостатність. Відповідно, інгібування Fms забезпечує мішень для терапевтичного впливу на нефрит внаслідок модуляції запальної відповіді, включаючи етіологію захворювання.

Вовчаковий нефрит, тобто системний вовчаковий еритематоз (SLE), який зачіпає нирки, є розповсюдженим проявом захворювання з несприятливим прогнозом. Щонайменше три можливих імунопатогенних механізми вовчакового нефриту, що перетинаються, підтверджені експериментальними даними. По-перше, циркулюючі імунні комплекси, що складаються, головним чином, з ДНК та анти-ДНК, відкладаються в нирках. Активація отриманого комплементу та хемотаксис нейтрофілів приводять до локального запального процесу. По-друге, утворення комплексів антигену та антитіла *in situ* може аналогічно приводити до активації комплементу та опосередкованого лейкоцитами ушкодження. По-третє, антитіла проти специфічних клітинних мішеней можуть приводити до ушкодження нирок. Додатковий механізм спостерігають у пацієнтів із SLE із синдромом антифосфоліпідних антитіл. Гломерулярний тромбоз може виникати в результаті гіперкоагуляції, яка супроводжує антитіла, дія яких направлена проти негативно заряджених комплексів фосфоліпід-білок (наприклад, біологічного хибнопозитивного VDRL, антикардіоліпінових антитіл та вовчакового антикоагулянту). Мезангіальний вовчаковий нефрит супроводжується нормальними діагностичними даними або помірною протеїнурією, але, як правило, при цьому відсутня гіпертензія або аномальний осад сечі. Осередковий та дифузний проліферативний вовчаковий гломерулонефрит, які часто зв'язують з найгіршим прогнозом виживання нирки, можуть супроводжуватися нефротичним синдромом, значною гіпертензією та аномальним осадом сечі. Мембранозний вовчаковий нефрит часто супроводжується протеїнурією, середнього або високого ступеню, але, як правило, нормальним осадом сечі при відсутності гіпертензії. Мезангіальну вовчакову нефропатію, в цілому, зв'язують із сприятливим прогнозом, при цьому проліферативну вовчакову нефропатію, особливо її дифузний варіант, часто характеризується гіпертензією, еритроцитарними циліндрами та значним зниженням функції нирок. Нефротичний синдром при відсутності гіпертензії, активне запалення, визначене за осадом сечі, або значна гіпокомплементація свідчать про мембранозний варіант вовчакової нефропатії. Мембранозну нефропатію, в цілому, зв'язують із сприятливим прогнозом та відносним збереженням функції нирок. Тим не менше, у присутності стійкої нефротичної протеїнурії, мембранозна вовчакова нефропатія може, фактично, приводити до втрати функції нирок та термінальної стадії ниркової недостатності (ESRD). Відповідно, інгібування Fms забезпечує мішень для терапевтичного впливу на вовчак внаслідок модуляції запальної відповіді, включаючи етіологію захворювання.

Накопичення макрофагів є відмінною ознакою багатьох форм гломерулонефриту. Локальна проліферація макрофагів в нирці, яка була описана у людини та на експериментальній моделі гломерулонефриту, може грати важливу роль для підвищення запальної відповіді. Ізбел із співавторами (Isbel et al, *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16: 1638-1647) досліджували взаємозв'язок між локальною проліферацією макрофагів та експресією М-КСФ в нирках. Було показано, що гломерулярна та тубулоінтерстиціальна експресія М-КСФ апрегулюється при гломерулонефриті людини та найбільш виражена в проліферативних формах захворювання. Так як отримані дані узгоджуються з локальною проліферацією макрофагів, мається на увазі, що підвищене продукування М-КСФ в нирках грає важливу роль в регуляції локальної проліферації макрофагів при гломерулонефриті людини. В моделі запалення нирок (УУО-одностороння обструкція сечоводу) лікування антитілом анти-Fms знижувало накопичення макрофагів (Ле Мер із співавторами (Le Meur et.al.), *J Leukocyte Biology*, 2002, 72: 530-537). Відповідно, інгібування Fms забезпечує мішень для терапевтичного впливу при гломерулонефриті.

Стійкість до інсуліну та ожиріння є характерними ознаками діабету II типу, та існує тісний взаємозв'язок між стійкістю до інсуліну та накопиченням нутряного жиру в черевній порожнині (Бьорнтроп (Bjorntrop), *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 1999, 15: 427-441). Наявні дані показують, що накопичення макрофагів в жировій тканині вивільнює ФНО- α та інші фактори, які викликають зміни адипоцитів (гіпертрофію, ліполіз, знижену чутливість до інсуліну), а також промотують стійкість до інсуліну в оточуючих тканинах. Таким чином, накопичення макрофагів при діабеті 2 типу є важливим для прогресування захворювання. Відповідно, інгібування Fms є перспективним для профілактики розвитку стійкості до інсуліну та гіперглікемії.

Аналогічно, той факт, що продукування M-KCF, основного макрофагального фактору росту, збільшено в тканинах під час запалення, вказує на роль Fms в захворюваннях, таких як запальні захворювання. Більш конкретно, внаслідок того, що підвищений вміст M-KCF спостерігають в хворобливому стані, модуляція активності Fms може ослаблювати захворювання, пов'язане з підвищеним вмістом M-KCF.

Інгібітор Fms може підходити для лікування запальних та аутоімунних показань, що включають, але не обмежуються ними, ревматоїдний артрит, остеоартрит, псоріатичний артрит, псоріаз, дерматит, анкілозуючий спондиліт, поліміозит, дерматоміозит, системний склероз, ювенільний ідіопатичний артрит, ревматоїдну поліміалгію, хворобу Шегрена, гістіоцитоз з клітин Лангерганса (LCH), хворобу Стілла, синдром запаленого кишечника, виразковий коліт, хворобу Крона, системний вовчаковий еритематоз (SLE), відторгнення трансплантату, хронічну обструктивну хворобу легень (ХОХЛ), емфізему, хворобу Кавасакі, гемофагоцитарний синдром (синдром активації макрофагів), багатоцентричний ретикулогістіоцитоз та атеросклероз; метаболічних порушень, що включають, але не обмежуються ними, діабет I типу, діабет II типу, стійкість до інсуліну, гіперглікемію, ожиріння та ліполіз; порушень структури кістки, мінералізації та кісткоутворення та резорбції кістки, що включають, але не обмежуються ними, остеопороз, остеодистрофію, підвищений ризик переломів, хворобу Пагета, гіперкальцемію, викликаний інфекцією остеоліз (наприклад, остеомієліт) та періпростетичний або викликаний частинками зносу остеоліз; захворювань нирок та сечостатевої системи, що включають, але не обмежуються ними, ендометріоз, нефрит (наприклад, гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит, вовчаковий нефрит), некроз каналців, зв'язані з діабетом ускладнення в нирках (наприклад, діабетичну нефропатію) та гіпертрофію нирок; порушень центральної нервової системи, що включають, але не обмежуються ними, розсіяний склероз, аміотрофічний латеральний склероз (ALS), важку міастенію, хронічну демієлінізуючу полінейропатію, інші демієлінізуючі порушення, інсульт, хворобу Альцгеймера та хворобу Паркінсона; запальний та хронічний біль, що включає, але не обмежується ним, біль в кістці; злоякісних пухлин, що включають, але не обмежуються ними, множинну мієлому, гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ), хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ), рак легень, рак підшлункової залози, рак передміхурової залози, рак молочної залози, рак яєчників, нейробластоми, саркому, остеосаркому, гігантськокклітинну пухлину кістки, гігантськокклітинну пухлину сухожиль піхви (TGCT), пігментний вілонодулярний синовіт (ПВС), ангіогенез пухлини, меланому, мультиформну гліобластоми, гліому, інші пухлини центральної нервової системи, метастази пухлин в інших тканинах та інші хронічні мієлопроліферативні захворювання, такі як мієлофіброз; васкуліту, що включає, але не обмежується ними, хворобу сполучної тканини, нодозний поліартеріїт, хворобу Бехчета, саркоїдоз, сімейну середземноморську лихоманку, васкуліт Чарга-Стросса, темпоральний артеріїт, гігантськокклітинний артеріїт, артеріїт Такаюсу; офтальмологічних показань, що включають, але не обмежуються ними, увеїт, склерит, ретиніт, вікову макулярну дегенерацію, неоваскуляризацію хороїдеї, діабетичну ретинопатію; спадкових порушень, що включають, але не обмежуються ними, херувізм, нейрофіброматоз; інфекційних захворювань, що включають, але не обмежуються ними, інфекції, зв'язані з вірусом імунодефіциту людини, вірусом гепатиту В, вірусом гепатиту С, гранулоцитарним анаплазмозом людини; порушеннями зберігання ліпосом, що включають, але не обмежуються ними, хворобу Гоше, хворобу Фабрі, хворобу Німанна-Піка; шлунково-кишкових показань, що включають, але не обмежуються ними, цироз печінки; легеневи показань, що включають, але не обмежуються ними, фіброз легень, гостре ушкодження легень (наприклад, вентиляторне, викликане тютюновим димом або токсинами); та хірургічних показань, що включають, але не обмежуються ними, шунтування в умовах (штучного) кровообігу, судинну хірургію та судинні трансплантати.

Kit: Цільова Kit кіназа (тобто вірусний онкоген саркоми кішок Харді-Цукермана 4) являє собою трансмембранну тирозинкіназу з масою 109,9 кДа, закодовану хромосомою 4q12 (символьно: KIT). Рецепторні протеїн-тирозинкінази (RPTK) регулюють ключовий каскад передачі сигналу, який контролює ріст та проліферацію клітин. Рецептор фактору стовбурових клітин (SCF) Kit являє собою трансмембранну RPTK III типу, яка включає п'ять позаклітинних

доменів імуноглобуліну (IG), один трансмембранний домен та окремих цитоплазматичний кіназний домен, окремих сегментом-вставкою кінази. Kit грає важливу роль в розвитку меланоцитів, мастоцитів, статевих та гематопоетичних клітин.

Фактор стовбурових клітин (SCF), який являє собою білок, закодований локусом S1, також називають лігандом kit (KL) та фактором росту мастоцитів (MGF) на основі біологічних властивостей, використовуваних для його ідентифікації (див. огляди Цузімури (Tsujimura), *Pathol Int* 1996, 46:933-938; Лавленда із співавторами (Loveland, et al.), *J. Endocrinol* 1997, 153:337-344; Вліагофтіса із співавторами (Vliagoftis, et al.), *Clin Immunol* 1997, 100:435-440; Броуді (Broudy), *Blood* 1997, 90:1345-1364; Піньона (Pignon), *Hematol Cell Ther* 1997, 39:114-116; та Лімана із співавторами (Lyman, et al.), *Blood* 1998, 91:1101-1134). У даному описі скорочення SCF відноситься до ліганду Kit.

SCF синтезується як трансмембранний білок з молекулярною масою, що становить 220 або 248 дальтон, в залежності від альтернативного сплайсингу мРНК, кодує ексон 6. Більш великий білок може протеолітично розщеплюватися з утворенням розчинного глікозилізованого білку, який нековалентно димеризується. Розчинна та зв'язана з мембранною формою SCF можуть зв'язувати та активувати Kit. Наприклад, в шкірі, SCF головним чином експресується фібробластами, кератиноцитами та клітинами ендотелію, які модулюють активність меланоцитів та мастоцитів, що експресують Kit. В кістці, стромальні клітини кісткового мозку експресують SCF та регулюють гематопоез експресуючих Kit стовбурових клітин. У шлунково-кишковому тракті, клітини епітелію кишечника експресують SCF та впливають на інтерстиціальні клітини Кахалія та інтраепітеліальні лімфоцити. В сім'яниках, клітини Сертолі та гранулезні клітини експресують SCF, який регулює сперматогенез шляхом взаємодії з Kit стовбурових клітин.

Згідно OMIM, сигнальна система Kit важлива для росту примордіальних клітин *in vivo* та *in vitro*. Багато з описаних нижче ефекторів сигнального шляху KIT були визначені в клітинах інших типів, але те, яким чином ці молекули контролюють виживання та проліферацію примордіальних клітин, залишається невідомим. Визначення ефекторів KIT, що діють в примордіальних клітинах, ускладнювалося недостатністю ефективних простих способів управління експресією генів в цих клітинах. Де Мігел із співавторами (De Miguel et al.) (2002) вирішили цю проблему шляхом дослідження ефективності трансфера опосередкованого ретровірусом гену для управління експресією генів в статевих клітинах ссавців. Вони відкрили, що примордіальні клітини можуть бути послідовно інфіковані різними видами ретровірусів. Вони використовували цей спосіб для демонстрації важливої ролі AKT1 в регуляції росту примордіальних клітин (OMIM MIM Number: 164920: 04/17/2006).

Порушену експресію та/або активацію Kit зв'язують з рядом патологічних станів. Наприклад, докази участі Kit в патології неоплазії включають її зв'язок з лейкозом та мастоцитомами, дрібноклітинним раком легень, раком яєчка та деякими раковими захворюваннями шлунково-кишкового тракту та центральної нервової системи. На додаток, Kit приписують важливу роль в карциногенезі сарком жіночих статевих органів нейроектодермальної природи та неоплазії з клітин Шванна, зв'язаної з нейрофіброматозом. Було показано, що мастоцити приймають участь в модифікації мікросередовища пухлини та сприяють росту пухлини (Янг із співавторами (Yang et al.), *J Clin Invest*. 2003, 112:1851-1861; Віскочил (Viskochil), *J Clin Invest*. 2003, 112:1791-1793). Інгібітори Kit також можна застосовувати для впливу на меланому (Смоллі із співавторами (Smalley et al.), *Histol Histopathol*. 2009, May, 24(5):643-50), стромальні пухлини у шлунково-кишковому тракті (Г.Д. Деметрі (Demetri, GD), *Semin Oncol*. 2001, Oct, 28(5 Suppl 17):19-26), нейрофіброматоз (Янг із співавторами (Yang et al.), *Cell*, 2008, Oct 31, 135(3):437-48) та розсіяний склероз (Секор із співавторами (Secor et al.), *J Exp Med*. 2000, Mar 6, 191(5):813-22).

Інгібітор Kit може підходити для лікування злоякісних пухлин, що включають, але не обмежуються ними, мастоцитоми, дрібноклітинний рак легень, недрібноклітинний рак легень (НДРЛ), рак яєчка, рак підшлункової залози, рак молочної залози, карциному з клітин Меркеля, карциноми жіночих статевих органів, саркоми нейроектодермальної природи, колоректальну карциному, карциному *in situ*, стромальні пухлини у шлунково-кишковому тракті (GIST), ангиогенез пухлин, гліобластоми, астроцитому, нейробластоми, нейрофіброматоз (включаючи неоплазію з клітин Шванна, зв'язану з нейрофіброматозом), гострий мієлоїдний лейкоз, гострий лімфоцитарний лейкоз, хронічний мієлогенний лейкоз, мастоцитоз, меланому та мастоцитоми у собак; серцево-судинних захворювань, що включають, але не обмежуються ними, атеросклероз, кардіоміопатію, серцеву недостатність, легенеvu артеріальну гіпертензію та фіброз легень; запальних та аутоімунних показань, що включають, але не обмежуються ними, алергію, анафілаксію, астму, ревматоїдний артрит, алергійний риніт, розсіяний склероз, синдром запаленого кишечника, відторгнення трансплантату, гіпереозинофілію, кропив'янку та

дерматит; шлунково-кишкових показань, що включають, але не обмежуються ними, гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ), езофагіт та виразки шлунково-кишкового тракту; офтальмологічних показань, що включають, але не обмежуються ними, увеїт та ретиніт; та неврологічних показань, що включають, але не обмежуються ними, мігрень.

Flt-3: Цільова Flt-3 кіназа (тобто Fms-подібна тирозинкіназа 3) являє собою трансмембранну тирозинкіназу з масою 112,8 кДа, закодовану хромосомою 13q12 (символьно: FLT3). Згідно OMIM, Рознет із співавторами (Rosnet et al.) (Genomics 1991, 9: 380-385) виділили новий член рецепторів класу 3, що обговорювався вище. Вони показали, що цей ген сімейства тирозинкіназ, що називається FLT3, має сильну схожість послідовностей з іншими членами групи. Лімфогематопоетичні стовбурові клітини теоретично служать як джерело всіх кров'яних клітин, але містять тільки приблизно 0,01 % клітин кісткового мозку людини або мишей. Здатність виділяти та збільшувати їх популяцію має клінічні застосування при трансплантації кісткового мозку при ракових та генетичних захворюваннях. Смолл із співавторами (Small et al.) (Proc. Nat. Acad. Sci. 1994, 91: 459-463) клонували кДНК стовбурових клітин, що експресують тирозинкіназу 1, гомолог Flk2/Flt3 мишей у людини, з бібліотеки CD34+, збагаченої гематопоетичними стовбуровими клітинами. кДНК кодувала білок, що складається з 993 амінокислот з 85 % точністю та 92 % схожістю з гомологом у мишей. STK1, яка ідентична FLT3, є членом сімейства рецепторних протеїнкіназ III типу, яке включає KIT, FMS та рецептор фактору росту тромбоцитів. Експресія STK1 в крові та кістковому мозку людини обмежена клітинами CD34+, популяція яких містить велику кількість стовбурових клітин/попередників. Античутливі олігонуклеотиди, направлені проти послідовностей STK1, інгібують утворення гематопоетичних колоній, головним чином в довгоживучих культурах клітин кісткового мозку. З урахуванням отриманих даних передбачають, що STK1 може функціонувати як рецептор фактору росту в гематопоетичних клітинах та/або в попередниках (OMIM MIM Number: 136351: 03/03/2005).

Левіс із співавторами (Levis et al.) стверджують, що мутації внутрішньої тандемної дуплікації (ITD) рецепторної тирозинкінази FLT3 були виявлені у 20-30 % пацієнтів з гострим мієлоїдним лейкозом (ГМЛ). Ці мутації стійко активують рецептор та, як вважають, зв'язані з несприятливим прогнозом. В цьому дослідженні цитотоксичні аналізи залежності доза-ефект проводили з AG1295, інгібітором тирозинкінази, що має активність у відношенні FLT3, на первинних бластних клітинах пацієнтів з ГМЛ, автори виявили, що AG1295 був специфічно цитотоксичним до бластів ГМЛ, що містять мутації FLT3/ITD. Автори припустили, що ці мутації приймають участь у розвитку лейкоза та що рецептор FLT3 являє собою терапевтичну мішень при ГМЛ (Левіс із співавторами (Levis et al.), Blood 2001, 98:885-887). Інгібітор Flt-3 може підходити для лікування гострого мієлоїдного лейкозу, мієлодиспластичного синдрому, гострого лімфобластного лейкозу.

Дослідження кіназної активності

Цілу низку різних досліджень кіназної активності можна проводити для дослідження активних модюляторів та/або визначення специфічності модюлятору у відношенні конкретної кінази або групи кіназ. Н додаток до досліджень, згаданих нижче в Прикладах, спеціалісти в даній галузі можуть легко вказати інші дослідження, які можна застосовувати, та можуть модифікувати дослідження для конкретного застосування. Наприклад, в численних наукових роботах, що стосуються кіназ, описані дослідження, які можна застосовувати.

В додаткових альтернативних дослідженнях можна проводити визначення зв'язування. Наприклад, цей вид досліджень можна проводити в форматі резонансного переносу енергії флуоресценції (FRET) або в форматі AlphaScreen (amplified luminescent proximity homogeneous assay, гомогенний аналіз посиленої за рахунок ефекту близькості люмінесценції) шляхом зміни донорних та акцепторних реагентів, які приєднані до стрептавідину або фосфор-специфічного антитіла.

Методики органічного синтезу

Широкий діапазон методик органічного синтезу, які сприяють одержанню потенційних модюляторів, існує в даній галузі. Багато з цих способів органічного синтезу описані детально в традиційних довідникових матеріалах, використовуваних спеціалістами в даній галузі. Одним з прикладів такого довідникового матеріалу є March, 1994, Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure, New York, McGraw Hill. Таким чином, способи, підходящі для синтезу потенційного модюлятору функції кінази легкодоступні спеціалістам в галузі органічного хімічного синтезу.

Альтернативні форми або похідні сполук

Сполуки, представлені у даному описі, описані за допомогою посилань на загальні формули та деякі сполуки. На додаток, сполуки згідно з даним винаходом можуть існувати в ряді різних

форм або похідних, всі з яких включені в рамки даного винаходу. Альтернативні форми або похідні включають, наприклад, (a) проліки та активні метаболіти, (b) таутомери, ізомери (включаючи стереоізомери та регіоізомери) та рацемічні суміші, (c) фармацевтично прийнятні солі та (d) тверді форми, включаючи різні кристалічні форми, поліморфні або аморфні тверді речовини, включаючи гідрати та сольвати, та інші форми.

(a) Проліки та метаболіти

Окрім даних Формул та сполук, розкритих у цьому описі, даний винахід включає також проліки (загалом фармацевтично прийнятні проліки), активні метаболічні похідні (активні метаболіти) та їхні фармацевтично прийнятні солі.

Проліки являють собою сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі, котрі, метаболізуючись у фізіологічних умовах або перетворюючись при сольволізі, утворюють бажану активну сполуку. Проліки включають, без обмеження, складні ефіри, амідні, карбамати, карбонати, уреїди, сольвати або гідрати активної сполуки. Як правило, проліки є неактивними або менш активними у порівнянні з активною сполукою, але можуть забезпечувати одну або більше поліпшених властивостей при зберіганні, введенні та/або метаболізмі. Наприклад, деякі проліки являють собою складні ефіри активної сполуки; у процесі метаболізму, складноєфірна група відщеплюється з одержанням активного лікарського засобу. Складні ефіри включають, наприклад, складні ефіри групи карбонової кислоти, або S-ацильні або O-ацильні похідні тіолу, спиртові або фенольні групи. У цьому відношенні, загальний приклад являє собою складноалкільний ефір карбонової кислоти. Проліки також можуть включати варіанти, при яких групу -NH сполуки піддають ацилюванню, наприклад, по положенню 7 піроло[2,3-d]піримідинового кільця, положенню 1 1H-піроло[2,3-b]піридинового циклу або атом азоту сульфонамідної групи сполук, як розкрито у цьому описі, в яких відщеплення ацильної групи забезпечує вільну групу -NH активного лікарського засобу. Деякі проліки активуються ферментами для одержання активної сполуки, також сполука може піддаватись додатковій хімічній реакції для одержання активної сполуки. Проліки можуть перетворюватися з форми проліків на активну форму в одну стадію, або можуть мати одну або більше проміжних форм, які самі по собі можуть бути активними або неактивними.

Як описано в *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001), проліки можна концептуально поділити на дві невиключаючі категорії: проліки-біопередники та проліки-носії. Загалом, проліки-біопередники являють собою сполуки, які неактивні або мають низьку активність порівняно з відповідною активною лікарською сполукою, що містять одну або більше захисних груп та перетворюються на активну форму в результаті метаболізму або сольволізу. Як активна лікарська форма, так і будь-які вивільнені продукти метаболізму, повинні мати прийнятно низьку токсичність. Як правило, утворення активної лікарської сполуки включає метаболічний процес або реакцію, яка належить до одного з наступних типів:

Окисні реакції: Окисні реакції представлені, без обмежень, реакціями, такими як окислення спирту, карбонілу або кислотних функціональних груп, гідроксилування аліфатичних атомів вуглецю, гідроксилування аліциклічних атомів вуглецю, окислення ароматичних атомів вуглецю, окислення подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків, окислення азотвмісних функціональних груп, окислення атомів кремнію, фосфору, миш'яку та сірки, окисне N-деалкілювання, окисне O- та S-деалкілювання, окисне деамінування, а також інші окисні реакції.

Відновні реакції: Відновні реакції представлені, без обмежень, реакціями, такими як відновлення карбонільних функціональних груп, відновлення спиртових функціональних груп та подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків, відновлення азотвмісних функціональних груп та інші відновні реакції.

Реакції, що проходять без зміни ступеню окислення: Реакції, що проходять без зміни ступеню окислення, представлені, без обмежень, реакціями, такими як гідроліз складних та простих ефірів, гідролітичне розщеплення вуглець-азотних простих зв'язків, гідролітичне розщеплення неароматичних гетероциклів, гідратування та дегідратування кратних зв'язків, утворення нових лінкерних атомів в результаті реакцій дегідратування, гідролітичне дегалогенування, видалення молекули галогеноводню та інші подібні реакції.

Проліки-носії являють собою лікарські сполуки, що містять транспортний фрагмент, який, наприклад, покращує всмоктування та/або локальну доставку до місця дії. Для таких проліків-носіїв бажано, щоб зв'язок між лікарським фрагментом та транспортним фрагментом був ковалентним зв'язком, проліки були неактивні або менш активні у порівнянні з лікарською сполукою, а проліки та будь-який вивільнений транспортний фрагмент були прийнятними та нетоксичними. У випадку проліків, у яких транспортний фрагмент призначено для підвищення всмоктування, типово вивільнення транспортного фрагмента повинне бути швидким. В інших

випадках бажано використовувати фрагмент, що забезпечує повільне вивільнення, наприклад, деякі полімери або інші фрагменти, такі як циклодекстрини. (Див., наприклад, Ченг із співавторами (Cheng et al.), опублікована заявка на патент США №20040077595, заявка на патент США 10/656,838, зміст яких включено в дану заявку шляхом посилання). Зазначені проліки-носії часто корисні для перорального введення лікарських засобів. У деяких випадках транспортний фрагмент забезпечує цільову доставку лікарського засобу, наприклад, лікарський засіб може бути кон'югованим з антитілом або фрагментом антитіла. Проліки-носії можуть використовуватись, наприклад, для поліпшення однієї або більше наступних властивостей: підвищення ліофільності, підвищення тривалості фармакологічної дії, підвищення сайт-специфічності, зниження токсичності та побічних реакцій, та/або вдосконалення складу, що містить лікарський засіб (наприклад, стабільність, розчинність у воді, зменшення небажаних органолептичних або фізико-хімічних властивостей). Наприклад, ліпофільність можна підвищити етерифікацією гідроксильних груп ліпофільними карбоновими кислотами, або карбонових кислот спиртами, наприклад, аліфатичними спиртами. Див., Вермут (Wermuth), вище.

Метаболіти, наприклад, активні метаболіти, частково співпадають з проліками, описаними вище, наприклад, з проліками-біопередниками. Таким чином, зазначені метаболіти являють собою фармакологічно активні сполуки або сполуки, що додатково піддаються метаболізму з одержанням фармакологічно активних сполук, які є похідними, отриманими в результаті метаболічних процесів у організмі суб'єкта. Серед перерахованого вище активні метаболіти є зазначеними фармацевтично активними похідними сполук. Щодо проліків, сполуки-проліки загалом неактивні або менш активні, ніж продукт метаболізму. Щодо активних метаболітів, вихідна сполука може бути як активною сполукою, так і неактивними проліками. Наприклад, у деяких сполуках одна або більше алкоксигруп можуть метаболізуватись до гідроксильних груп зі збереженням фармакологічної активності, та/або карбоксильні групи можуть етерифікуватися, наприклад, шляхом глюкуронідування. У деяких випадках може бути більш ніж один метаболіт, а проміжні метаболіти додатково піддаються гідролізу, забезпечуючи одержання активного метаболіту. Наприклад, у деяких випадках похідна сполуки в результаті метаболічного глюкуронідації може бути неактивною або мати низьку активність, та може метаболізуватися далі, забезпечуючи активний метаболіт.

Метаболіти сполуки можна ідентифікувати за допомогою традиційних способів, відомих в даній галузі, їх активність можна визначати в дослідженнях, описаних в даній заявці. Див., наприклад, Бертоліні із співавторами (Bertolini et al.), 1997, J. Med. Chem., 40:2011-2016; Шан із співавторами (Shan et al.), 1997, J Pharm Sci 86(7):756-757; Бершоу (Bagshawe), 1995, Drug Dev. Res., 34:220-230; Вермут (Wermuth), див. вище.

(b) Таутомери, стереоізомери та регіоізомери

Слід розуміти, що деякі сполуки можуть проявляти таутмерию. В зазначених випадках формули, представлені у даному описі, явно відображають тільки одну з можливих таутомерних форм. Таким чином, слід розуміти, що формули, представлені у даному описі, позначають будь-яку таутомерну форму показаних сполук та не обмежуються виключно конкретною таутомерною формою, представленою на зображенні формули.

Аналогічно, деякі сполуки згідно з даним винаходом можуть існувати у вигляді стереоізомерів, тобто можуть мати однаковий порядок ковалентно зв'язаних атомів, тоді різну орієнтацію атомів в просторі. Наприклад, сполуки можуть бути оптичними ізомерами, які містять один або більше хіральних центрів, та тим самим можуть існувати в двох або більше стереоізомерних формах (наприклад, у вигляді енантіомерів або діастереомерів). Таким чином, зазначені сполуки можуть бути представлені у вигляді єдиного стереоізомеру (тобто по суті не містять інших стереоізомерів), рацематів та/або сумішей енантіомерів та/або діастереомерів. Як інший приклад стереоізомери включають геометричні ізомери, такі як ізомери з цис- або транс-орієнтацією замісників при сусідніх атомах вуглецю при подвійному зв'язку. Всі зазначені єдині стереоізомери, рацемати та їх суміші включені в межі даного винаходу. Якщо не зазначено інше, всі зазначені стереоізомерні форми включені у формули, представлені у даному описі.

У деяких варіантах втілення хіральна сполука згідно з даним винаходом знаходиться у формі, яка містить щонайменше 80 % єдиного ізомеру (60 % енантіомерний надлишок ("е.н.") або діастереомерний надлишок ("д.н.") або щонайменше 85 % (70 % е.н. або д.н.), 90 % (80 % е.н. або д.н.), 95 % (90 % е.н. або д.н.), 97,5 % (95 % е.н. або д.н.) або 99 % (98 % е.н. або д.н.). В цілому, спеціалісти в даній галузі розуміють, що оптично чиста сполука, що має єдиний хіральний центр, являє собою сполуку, яка складається по суті з одного з двох можливих енантіомерів (тобто є енантіомерно чистим), а оптично чиста сполука, що має більше ніж один хіральний центр, являє собою сполуку, яка є діастереомерно чистою та енантіомерно чистою. У

деяких варіантах втілення сполука присутня у оптично чистій формі, наприклад, у оптично чистій формі, отриманій та/або виділеній за допомогою способів, відомих в даній галузі (наприклад, шляхом перекристалізації, хірального синтезу (включаючи синтез з оптично чистих вихідних речовин) та хроматографічного розділення на хіральной колонці).

5 (с) Фармацевтично прийнятні солі

Якщо не зазначене інше, опис сполуки, представленої в даній заявці, включає фармацевтично прийнятні солі цієї сполуки. Таким чином, сполуки, описані в даній заявці, можуть бути в формі фармацевтично прийнятних солей або можуть входити в склад у вигляді фармацевтично прийнятних солей. Описувані фармацевтично прийнятні солі включають, без
10 обмежень, моно-, біс-, тріс-, тетракіс- та т.д. Фармацевтично прийнятні солі є нетоксичними в кількостях та концентраціях, у яких їх вводять. Одержання зазначених солей може сприяти фармакологічному застосуванню за рахунок зміни фізичних характеристик сполуки без попередження її фізіологічної дії. Підходящі зміни фізичних властивостей включають зниження температури плавлення, що сприяє кризьслизовому введенню, та збільшення розчинності, що
15 сприяє введенню більш високих концентрацій лікарського засобу. Сполука згідно з даним винаходом може містити достатньо кислотні, достатньо основні або обидві функціональні групи та відповідно може вступати в реакції з цілим рядом неорганічних або органічних основ та неорганічних або органічних кислот з утворенням фармацевтично прийнятної солі.

Фармацевтично прийнятні солі включають солі приєднання кислоти, наприклад, такі, що містять хлорид, бромід, йодид, гідрохлорид, ацетат, фенілацетат, акрилат, аскорбат, аспартат, бензоат, 2-феноксibenзоат, 2-ацетоксibenзоат, динітробензоат, гідроксibenзоат, метоксibenзоат, метилбензоат, бікарбонат, бутин-1,4-діоат, гексин-1,6-діоат, капроат, каприлат, хлорбензоат, циннамат, цитрат, деканоат, форміат, фумарат, гліколят, глюконат, глюкарат, глюкуронат, глюкозо-6-фосфат, глутамат, гептаноат, гексаноат, ізетіонат, ізобутират, гама-гідроксибутират, фенілбутират, лактат, малат, малеат, гідроксималеат, метилмалеат, малонат, манделат, нікотинат, нітрат, ізонікотинат, октаноат, олеат, оксалат, памоат, фосфат, моногідрофосфат, дигідрофосфат, ортофосфат, метафосфат, пірофосфат, 2-фосфогліцерат, 3-фосфогліцерат, фталат, пропіонат, фенілпропіонат, пропіолат, піруват, хінат, саліцилат, 4-аміносаліцилат, себакат, стеарат, суберат, сукцинат, сульфат, піросульфат, бісульфат, сульфід, бісульфід, сульфамат, сульфонат, бензолсульфонат (тобто безилат), етансульфонат (тобто езилат), етан-1,2-дисульфат, 2-гідроксиетансульфонат (тобто ізетіонат), метансульфонат (тобто мезилат), нафталін-1-сульфонат, нафталін-2-сульфонат (тобто нафзилат), пропансульфонат, п-толуолсульфонат (тобто тозилат), ксилолсульфонати, циклогексилсульфамат, тарtrat та трифторацетат. Ці фармацевтично прийнятні солі
30 приєднання кислоти можна отримувати із застосуванням підходящої відповідної кислоти.

Якщо присутні кислотні функціональні групи, такі як карбоксильні або фенольні, фармацевтично прийнятні солі також включають солі приєднання основи, такі як солі, що містять бензатин, хлорпрокаїн, холін, етаноламін, діетаноламін, триетаноламін, т-бутиламін, дициклогексиламін, етилендіамін, N,N'-добензилетилендіамін, меглумін, гідроксиетилпіролідін, піперидин, морфолін, піперазин, прокаїн, алюміній, кальцій, мідь, залізо, літій, магній, марганець, калій, натрій, цинк, амоній та моно-, ди- або триалкіламіни (наприклад, діетиламін) або солі, отримані з амінокислот, таких як L-гліцин, L-лізин та L-аргінін. Наприклад, див. Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, p. 1457, 1995. Зазначені фармацевтично прийнятні солі приєднання основи можна отримувати із
45 застосуванням підходящої відповідної основи.

Фармацевтично прийнятні солі можна отримувати за допомогою традиційних способів. Наприклад, сполуку у формі вільної основи можна розчиняти у підходящому розчиннику, такому як водний або водно-спиртовий розчин, що містить підходящу кислоту, а потім виділяти сіль шляхом випарювання розчину. В іншому прикладі, сіль можна отримувати шляхом взаємодії
50 вільної основи та кислоти в органічному розчиннику. Якщо конкретна сполука являє собою кислоту, тоді цільову фармацевтично прийнятну сіль можна отримувати за допомогою будь-якого підходящого способу, наприклад, шляхом обробки вільної кислоти підходящою неорганічною або органічною основою.

(d) Інші форми сполук

У випадку агентів, які являють собою тверді речовини, спеціалісти в даній галузі розуміють, що сполуки та солі можуть існувати в різних кристалічних або поліморфних формах або можуть входити в склад у вигляді змішаних кристалів або можуть знаходитися в аморфній формі або будь-якій їх комбінації (в частково кристалічній, частково аморфній або у вигляді сумішей поліморфів), всі з яких включені в рамки даного винаходу та зазначених формул. З урахуванням
60 того, що солі отримують шляхом приєднання кислоти/основи, тобто відповідна сполука у формі

вільної основи або кислоти вступає в кислотну-основну реакцію з приєднуваною основою або кислотою, відповідно, що приводить до взаємодії заряджених іонів, змішані кристали являють собою нові хімічні частинки, які отримують з нейтральних сполук, що приводить до одержання частинок сполуки та додаткових молекул, що знаходяться в одній кристалічній структурі.

В деяких випадках сполуки згідно даного винаходу утворюють комплекс з кислотою або основою, включаючи солі приєднання основ, такої як амоній, діетиламін, етаноламін, етилендіамін, діетаноламін, т-бутиламін, піперазин, меглумін; солі приєднання кислоти, такі як ацетат, ацетилсаліцилат, безилат, камзилат, цитрат, форміат, фумарат, глутарат, гідрохлорат, малеат, мезилат, нітрат, оксалат, фосфат, сукцинат, сульфат, тартрат, тіоціанат та тозилат; та амінокислотами, такими як, аланін, аргінін, аспарагін, аспарагінова кислота, цистеїн, глутамін, глутамінова кислота, гліцин, гістидин, ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, фенілаланін, пролін, серін, треонін, триптофан, тирозин або валін. При об'єднанні сполуки згідно з даним винаходом з кислотою або основою переважно утворюється аморфна форма, а не кристалічна речовина, така як типова сіль або змішаний кристал. В деяких випадках одержанню аморфної форми комплексу сприяє додаткова обробка, така як сушка розпиленням, механохімічні способи, такі як вальцювання або мікрохвильове опромінення вихідної сполуки, змішаної з кислотою або основою. Зазначені способи також можуть включати додавання іонних та/або неіонних полімерних систем, що включають, але не обмежуються ними, ацетат сукцинат гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ-АС) та співполімер метакрилової кислоти (наприклад, Eudragit® L100-55), які додатково стабілізують аморфну природу комплексу. Зазначені аморфні комплекси забезпечують ряд переваг. Наприклад, зниження температури плавлення у порівнянні з температурою плавлення вільної основи спрощує додаткову обробку, таку як екструзія гарячого розплаву, для додаткового покращення біофармацевтичних властивостей сполуки. Також аморфний комплекс є розсипчастим, що забезпечує покращене пресування для поміщення твердої речовини у форму капсули або таблетки.

Додатково мається на увазі, що формули охоплюють гідратовані або сольватовані, а також негідратовані або несольватовані форми зазначених структур. Наприклад, зображені сполуки включають гідратовані та негідратовані форми. Інші приклади сольватів включають структури у комбінації з підходящим розчинником, таким як ізопропанол, етанол, метанол, ДМСО, етилацетат, оцтова кислота або етаноламін.

Склади та введення

Способи та сполуки, як правило, застосовують для терапії людини. Тим не менше, їх також можна застосовувати для лікування аналогічних або ідентичних показань у інших тварин. Сполуки, описані в даній заявці, можна вводити за допомогою різних способів, що включають ін'єкцію (тобто парентерально, включаючи внутрівнє, інтраперітонеальне, підшкірне та внутрим'язове введення), пероральне, трансдермальне, кризьслизове, ректальне введення або інгаляцію. Зазначені дозуємі форми повинні забезпечувати досягнення сполукою цільових клітин. Інші фактори добре відомі в даній галузі та включають такі параметри, як токсичність, а також дозуємі форми із уповільненим проявом дії сполуки або композиції. Способи та склади, в цілому, можна знайти в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005 (зміст якої включено в дану заявку шляхом посилання).

У деяких варіантах втілення композиції містять фармацевтично прийнятні носії або наповнювачі, такі як речовини-наповнювачі, зв'язуючі агенти, розпушувачі, гліданти, змашуючі агенти, комплексоутворюючі агенти, речовини, що підвищують розчинність та поверхнево-активні речовини, які можна вибирати для спрощення введення сполуки за допомогою конкретного способу. Приклади носіїв включають карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри, такі як лактоза, глюкоза або сахароза, різні крохмалі, похідні целюлози, желатин, ліпіди, ліпосоми, наночастинки і т.д. Носії також включають фізіологічно сумісні рідини як розчинники для суспензій, що включають, наприклад, стерильні розчини води для ін'єкцій (WFI), сольовий розчин, розчин декстрази, розчин Хенка, розчин Рінгера, рослинні масла, мінеральні масла, тваринні масла, поліетиленгліколі, рідкий парафін і т.д. Наповнювачі також можуть включати, наприклад, колоїдний діоксид кременію, силікагель, тальк, силікат магнію, силікат кальцію, алюмосилікат натрію, трисилікат магнію, порошкову целюлозу, макрокристалічну целюлозу, карбоксиметилцелюлозу, зшити карбоксиметилцелюлозу натрію, бензоат натрію, карбонат кальцію, карбонат магнію, стеаринову кислоту, стеарат алюмінію, стеарат кальцію, стеарат магнію, стеарат цинку, стеарилфумарат натрію, силоїд, Stearowet C, оксид магнію, крохмаль, натрію крохмалю гліколят, гліцерилмоностеарат, гліцерилдигенат, гліцерилпальмітостеарат, гідрогенізоване рослинне масло, гідрогенізоване бавовняне масло, касторове масло, мінеральне масло, поліетиленгліколь (наприклад, ПЕГ 4000-8000), поліоксиетиленгліколь,

полоксамери, повідон, кросповідон, кроскармелозу натрію, альгінову кислоту, казеїн, співполімер метакрилової кислоти та дивінілбензолу, докузат натрію, циклодекстрини (наприклад, 2-гідроксипропіл-дельта-циклодекстрин), полісорбати (наприклад, полісорбат 80), цетримід, ТПГС (d-альфа-токоферилполіетиленгліколь 1000 сукцинат), лаурилсульфат магнію, лаурилсульфат натрію, прості ефіри поліетиленгліколей, складні діефіри жирних кислот та поліетиленгліколей або складні ефіри поліоксиетиленсорбітану та жирних кислот, складний ефір сорбітану та жирних кислот, наприклад, складний ефір сорбітану та жирної кислоти, такої як олеїнова, стеаринова або пальмітинова кислота, маніт, ксиліт, сорбіт, мальтозу, лактозу, моногідрат лактози або висушену розпиленням лактозу, сахарозу, фруктозу, фосфат кальцію, двоосновний фосфат кальцію, триосновний фосфат кальцію, сульфат кальцію, декстрати, декстран, декстрин, декстозу, ацетат целюлози, мальтодекстрин, симетикон, полідекстозу, хітозан, желатин, ГПМЦ (гідроксипропілметилцелюлозу), ГПЦ (гідроксипропілцелюлозу), гідроксиетилцелюлозу тощо.

Згідно з деякими варіантами втілення можна застосовувати пероральне введення. Фармацевтичні склади для перорального застосування можуть входити в склад традиційних лікарських форм для перорального введення, таких як капсули, таблетки та рідкі препарати, такі як сиропи, еліксири та концентровані краплі. Сполуки, описані в даній заявці, можна об'єднувати з твердими наповнювачами, можливо разом з подрібненням суміші та переробкою суміші в гранули, після додавання підходящих допоміжних речовин, за необхідності, для одержання, наприклад, таблеток, покритих оболонкою таблеток, твердих капсул, м'яких капсул, розчинів (наприклад, водних, спиртових або масляних розчинів) та т.д. Підходящими наповнювачами, зокрема, є речовини-наповнювачі, такі як цукри, включаючи лактозу, глюкозу, сахарозу, маніт або сорбіт; целюлозні препарати, наприклад, кукурудзяний крохмаль, пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль, картопляний крохмаль, трагакантова камедь, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза (КМЦ) натрію та/або полівінілпіролідон (ПВП:повідон); масляні наповнювачі, включаючи рослинні та тваринні масла, такі як соняшникова олія, оливкова олія або риб'ячий жир. Перорально дозуємі склади також можуть містити розпушувачі, такі як зшитий полівінілпіролідон, агар або альгінова кислота, або її солі, наприклад, альгінат натрію; змащувачі, такі як тальк або стеарат магнію; пластифікатори, такі як гліцерин або сорбіт; підсолоджувачі, такі як сахароза, фруктоза, лактоза або аспартам; природні або штучні ароматизатори, такі як перцева м'ята, вінтергренове масло або ароматизатор із запахом вишні; або барвники або пігменти, які можна застосовувати для ідентифікації або характеристики різних доз або комбінацій. Також запропоновані драже з підходящими оболонками. Для цих цілей можна застосовувати концентровані розчини цукрів, які можуть містити, наприклад, гуміарабік, тальк, полівінілпіролідон, гелі на основі карбополу, поліетиленгліколь та/або діоксид титану, леткі лакові розчини та підходящі органічні розчинники або суміші розчинників.

Фармацевтичні препарати, які можна вводити перорально, включають тверді капсули, що складаються з желатину ("гелкапи"), а також м'які герметичні капсули, що складаються з желатину, та пластифікатор, такий як гліцерин або сорбіт. Тверді капсули можуть містити активні інгредієнти в суміші з речовиною-наповнювачем, такою як лактоза, зв'язуючим агентом, таким як крохмаль та/або змащувач, такий як тальк або стеарат магнію та, можливо, стабілізаторами. У м'яких капсулах активні сполуки можуть бути розчинені або суспендовані в підходящих рідинах, таких як жирні масла, рідкий парафін або рідкі поліетиленгліколи.

Згідно з деякими варіантами втілення можна застосовувати ін'єкцію (парентеральне введення), наприклад, внутрім'язову, внутрівенну, внутрічеревинну та/або підшкірну. Сполуки для ін'єкції, описані в даній заявці, можуть входити в склад стерильних рідких розчинів, переважно у фізіологічно сумісному буфері або розчині, такому як сольовий розчин, розчин Хенка або розчин Рінгера. Дисперсії також можна отримувати в неводних розчинниках, таких як гліцерин, пропіленгліколь, етанол, рідкі поліетиленгліколи, триацетин та рослинні масла. Розчини також можуть містити консервант, такий як метилпарабен, пропілпарабен, хлорбутанол, фенол, сорбінова кислота, тимеросал та т.д. На додаток, сполуки можуть входити в склад в твердій формі, включаючи, наприклад, ліофілізовані форми, які необхідно розчиняти або суспендувати перед застосуванням.

Згідно з деякими варіантами втілення можна застосовувати кризьслизове, місцеве або трансдермальне введення. В зазначених складах, що містять сполуки, описані в даній заявці, застосовують змочуючі речовини для проникнення через бар'єр. Зазначені змочуючі речовини, в цілому, відомі в даній галузі та включають, наприклад, для кризьслизового введення, солі жовчних кислот та похідні фусидової кислоти. На додаток для прискорення проникності можна застосовувати детергенти. Кризьслизове введення, наприклад, можна проводити за допомогою

назальних спреїв або супозиторіїв (ректально або вагінально). Композиції, що містять сполуки, описані в даній заявці, для місцевого введення можуть входити в склад масел, кремів, лосьйонів, мазей та т.д., в залежності від вибору відповідного носія, відомого в даній галузі. Підходящі носії включають рослинні або мінеральні масла, білий вазелін (білий м'який парафін), жири або масла з розгалуженим ланцюгом, тваринні жири та високомолекулярні спирти (більше ніж C_{12}). У деяких варіантах втілення носії вибрані таким чином, що активний інгредієнт є розчинним. Емульгатори, стабілізатори, зволожувачі та антиоксиданти можуть бути включені, а також, при бажанні, агенти, що надають композиції кольору або аромату. Креми для місцевого введення переважно входять в склад у вигляді суміші мінерального масла, воску, що само емульгується, та води, з якою змішаний активний інгредієнт, розчинений в невеликій кількості розчиннику (наприклад, в маслі). Додатково, введення за допомогою трансдермального способу може включати трансдермальний пластр або пов'язку, таку як бинт, просочений активним інгредієнтом та можливо одним або більше носієм або розріджувачем, відомим в даній галузі. Для введення у формі системи трансдермальної доставки введення дози повинне бути безперервним, а не періодичним, протягом режиму дозування.

У деяких варіантах втілення сполуки вводять шляхом інгаляції. Сполуки, описані в даній заявці, можуть входити в склад сухих порошоків або підходящих розчинів, суспензій або аерозолів. Порошки та розчини можуть входити в склад з підходящими добавками, відомими в даній галузі. Наприклад, порошки можуть містити підходящу порошкову основу, таку як лактоза або крохмаль, а розчини можуть містити пропіленгліколь, стерильну воду, етанол, хлорид натрію та інші добавки, такі як кислота, луги та буферні солі. Зазначені розчини або суспензії можна вводити шляхом інгаляції у вигляді спрею, через насос-дозатор, розпилювач або небулайзер та т.д. Сполуки, описані в даній заявці, також можна застосовувати у комбінації з іншою інгаляційною терапією, наприклад, з кортикостероїдами, такими як флутиказону пропіонат, беклометазону дипропіонат, триамцинолону ацетонід, будесонід та мометазона фураат; бета-агоністами, такими як албутерол, салметерол та формотерол; антихолінергічними агентами, такими як іпратропію бромід або тіотропій; судинорозширюючими засобами, такими як трепростиніл та ілопрост; ферментами, такими як ДНКаза; терапевтичними білками; антитілами-імуноглобулінами; олігонуклеотидами, такими як одно- або двоспиральна ДНК або РНК, міРНК; антибіотиками, такими як тобраміцин; антагоністами мускаринового рецептору; антагоністами лейкотрієнів; антагоністами цитокінів; інгібіторами протеази; кромоліном натрію; недокрилом натрію та кромоглікатом натрію.

Кількість різних сполук, яку необхідно вводити, можна визначати за допомогою стандартних способів, що враховують фактори, такі як активність сполуки (in vitro, наприклад, IC_{50} сполуки для мішені, або in vivo активність на моделях визначення ефективності у тварин), вік, розмір та масу суб'єкта та порушення, що приписують суб'єкту. Ступінь важливості цих та інших факторів добре відома спеціалістам в даній галузі. В цілому, доза знаходиться в діапазоні приблизно від 0,01 до 50 мг/кг, також приблизно від 0,1 до 20 мг/кг маси суб'єкта, що піддають лікуванню. Можна застосовувати декілька доз.

Сполуки, описані в даній заявці, також можна застосовувати у комбінації з іншими терапіями для лікування одного захворювання. Зазначене комбіноване застосування включає введення сполук та одного або більше інших терапевтичних засобів в різний час або сумісне введення сполуки та однієї або більше інших терапій. Згідно з деякими варіантами втілення дозування однієї або більше сполук згідно з даним винаходом або іншого терапевтичного засобу, що застосовують в комбінації, можна модифікувати, наприклад, знижувати дозуєму кількість у порівнянні із сполукою або терапією, що використовують окремо, за допомогою способів, відомих спеціалістам в даній галузі.

Слід розуміти, що застосування в комбінації включає застосування з іншими терапіями, лікарськими засобами, медичними процедурами та т.д., при цьому іншу терапію або процедуру можна проводити в різний час (наприклад, з невеликим інтервалом, наприклад, що становить декілька годин (наприклад, 1, 2, 3, 4-24 години) або з тривалим інтервалом (наприклад, 1-2 дні, 4-7 днів, 1-4 тижні)) відносно введення сполуки, описаної в даній заявці, або в один час із сполукою, описаною в даній заявці. Застосування в комбінації також включає застосування терапії або медичної процедури, яку проводять один раз або нечасто, такої як хірургія, разом з введенням сполуки, описаної в даній заявці, з невеликим або тривалим інтервалом до або після проведення іншої терапії або процедури. Згідно з деякими варіантами втілення в даному винаході запропонована доставка сполуки, описаної в даній заявці, та одного або більше іншого лікарського терапевтичного засобу, за допомогою різних способів введення або одного способу введення. Застосування в комбінації при будь-якому способі введення включає доставку сполуки, описаної в даній заявці, та одного або більше іншого лікарського терапевтичного

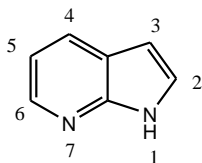
засобу, за допомогою одного способу сумісного введення в будь-якому складі, включаючи складі, де дві сполуки зв'язані хімічно таким чином, що вони зберігають терапевтичну активність після введення. В одному з аспектів іншу лікарську терапію можна проводити разом з введенням сполуки, описаної в даній заявці. Застосування в комбінації шляхом сумісного введення включає введення сумісних складів або складів, що містять хімічно зв'язані сполуки, або введення двох або більшої кількості сполук в різних складах впродовж невеликого періоду часу відносно одна іншої (наприклад, впродовж години, 2 годин, 3 годин та до 24 годин) за допомогою одного способу або різних способів. Сумісне введення окремих складів включає сумісне введення із застосуванням одного пристрою, наприклад, одного пристрою для інгаляції, одного шприца та т.д., або введення із застосуванням різних пристроїв впродовж невеликого періоду часу відносно один іншого. Сумісні складі, що містять сполуку, описану в даній заявці, та один або більше інших лікарських терапевтичних засобів, які вводять за допомогою одного способу, включають сумісне одержання речовин таким чином, щоб їх можна було вводити за допомогою одного пристрою, включаючи окремі сполуки, об'єднані в одному складі, або сполуки, які модифіковані таким чином, що вони є хімічно зв'язаними, але зберігають свою біологічну активність. Зазначені хімічно зв'язані сполуки можуть містити лінкерний фрагмент, що по суті зберігається *in vivo*, або лінкерний фрагмент може руйнуватися *in vivo* з виділенням двох активних компонентів.

ПРИКЛАДИ

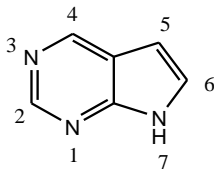
Приклади, що відносяться до даного винаходу, описані нижче. В більшості випадків можна застосовувати альтернативні способи. Мається на увазі, що приклади є ілюстративними та не обмежують або зменшують обсяг даного винаходу. В деяких прикладах, результати мас-спектрометрії, представлені для сполуки, можуть мати більше одного значення внаслідок ізотопного розподілення атомів у молекулі, наприклад, у випадку сполук, що містять як замісник бром або хлор. Сполуки в представлених далі прикладах охарактеризовані ^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопією, а також мас-спектрометрією.

Якщо явно не зазначено інше, нумерація Формул та груп R, використовуваних в представлених нижче прикладах, не зв'язана з їх нумерацією в інших розділах даної заявки. Реагенти та розчинники, що застосовуються у зазначених прикладах, можна легко замінювати на відповідні альтернативи, відомі в даній галузі, виділення продуктів можна легко проводити за допомогою способів, відомих в даній галузі, що включають, але не обмежуються ними, екстракцію, кристалізацію та хроматографічні способи.

Порядок атомів в кільцях 1H-піроло[2,3-b]піридину в наступних Прикладах представлений нижче:



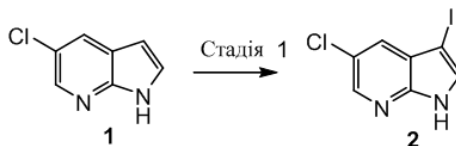
Порядок атомів в кільцях 7H-піроло[2,3-d]піримідину в наступних Прикладах представлений нижче:



Приклад 1: Синтез 5-хлор-3-йод-1H-піроло[2,3-b]піридину 2.

5-хлор-3-йод-1H-піроло[2,3-b]піридин 2 отримували у одну стадію з 5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридину 1, як показано на Схемі 1.

Схема 1



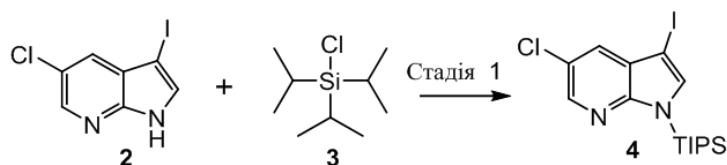
Стадія 1 – Одержання 5-хлор-3-йод-1Н-піроло[2,3-б]піридину (2):

До розчину 5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридину (1, 15,00 г, 98,31 ммоль) у 300 мл дихлорметану в атмосфері азоту повільно впродовж 20 хвилин додавали піридин (7,951 мл, 98,31 ммоль) та монохлорид йоду (110 мл, 1,0М в дихлорметані, 110 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин, потім реакцію гасили 100 мл 1М водного пентагідрату тіосульфату натрію. Шари розділяли, тверді речовини збирали з водного шару шляхом фільтрування та об'єднували з органічним шаром. Водний шар екстрагували в етилацетаті, органічні шари об'єднували та промивали сольовим розчином, потім концентрували у вакуумі. Отриману тверду речовину промивали 20 % розчином етилацетату в гексані з одержанням цільової сполуки. 5-фтор-3-йод-1Н-піроло[2,3-б]піридин отримували аналогічно з 5-фтор-1Н-піроло[2,3-б]піридину.

Приклад 2: Синтез 5-хлор-3-йод-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридину 4.

5-Хлор-3-йод-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридин 4 отримували у одну стадію з 5-хлор-3-йод-1Н-піроло[2,3-б]піридину 2, як показано на Схемі 2.

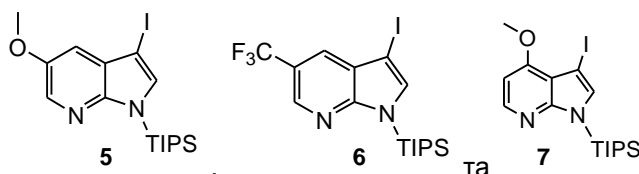
Схема 2



Стадія 1 – Одержання 5-хлор-3-йод-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридину (4):

До 5-хлор-3-йод-1Н-піроло[2,3-б]піридину (2, 16,50 г, 59,25 ммоль) в 250,0 мл N,N-диметилформаміду додавали гідрид натрію (3,10 г, 60 % в мінеральному маслі, 77,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 90 хвилин, потім повільно додавали триізопропілхлорид (3, 13,00 мл, 61,36 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, потім виливали у воду та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, та фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 20-100 % розчинами етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки (4, 10,0 г). 5-фтор-3-йод-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридин отримували аналогічно з 5-фтор-3-йод-1Н-піроло[2,3-б]піридину.

3-Йод-5-метокси-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридин 5, 3-йод-5-трифторметил-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридин 6 та 3-йод-4-метокси-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридин 7



отримували аналогічно способу, представленому на Схемі 2, шляхом заміни 5-хлор-3-йод-1Н-піроло[2,3-б]піридину 2 на 3-йод-5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин, 3-йод-5-трифторметил-1Н-піроло[2,3-б]піридин та 3-йод-4-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин, відповідно. МС (ІЕР) $[M+H]^+ = 431,2$ (сполука 5) та 469,4 (сполука 6).

Приклад 3: Синтез 3-йод-5-метил-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридину 9.

3-Йод-5-метил-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридин 9 отримували у одну стадію з 5-метил-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридину 8, як показано на Схемі 3.

Схема 3



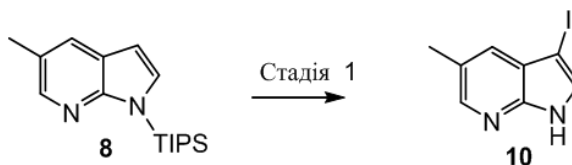
5 Стадія 1 – Одержання 3-йод-5-метил-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридину (9):

5-Метил-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридин (8, 1,1 г, 3,8 ммоль) та 10 мл дихлорметану змішували у круглодонній колбі та перемішували впродовж 10 хвилин. Суспензію N-йодсукциніміду (1,0 г, 4,6 ммоль) в 5 мл дихлорметану додавали та перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакцію гасили тіосульфатом натрію (20 мл, 1М у воді) та водний шар екстрагували в етилацетаті. Об'єднані органічні шари промивали водою та сольовим розчином, сушили сульфатом натрію, фільтрували, а фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом та гексаном. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки у вигляді світло-жовтої маслянистої рідини (9, 1,2 г, 75 %). МС (ІЕР) $[M+H]^+ = 415,08$.

Приклад 4: Синтез 3-йод-5-метил-1Н-піроло[2,3-б]піридину 10.

3-Йод-5-метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин 10 отримували у одну стадію з 5-метил-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридину 8, як показано на Схемі 4.

Схема 4



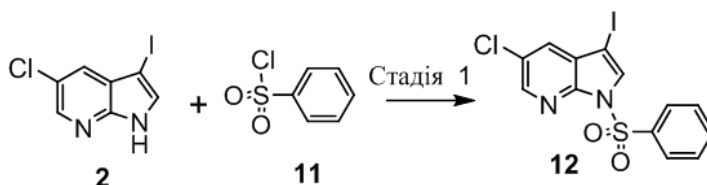
Стадія 1 – Одержання 3-йод-5-метил-1Н-піроло[2,3-б]піридину (10):

25 До розчину 5-метил-1-триізопропілсульфаніл-1Н-піроло[2,3-б]піридину (8, 1 г, 2,0 ммоль) в 10 мл тетрагідрофурану додавали йод (0,43 г, 1,7 ммоль) в 5 мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, потім реакцію гасили 20 мл 1М водного тіосульфату натрію та екстрагували в етилацетаті. Органічні шари об'єднували та промивали водою, сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, а фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом та гексаном. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (10, 20 мг). МС (ІЕР) $[M+H]^+ = 258,70$.

Приклад 5: Синтез 1-бензолсульфоніл-5-хлор-3-йод-1Н-піроло[2,3-б]піридину 12.

1-Бензолсульфоніл-5-хлор-3-йод-1Н-піроло[2,3-б]піридин 12 отримували в 1 стадію з 5-хлор-3-йод-1Н-піроло[2,3-б]піридину 2 та бензолсульфонілхлориду 11, як показано на Схемі 5.

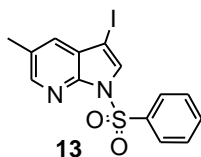
Схема 5



40 Стадія 1 – Одержання 1-бензолсульфоніл-5-хлор-3-йод-1Н-піроло[2,3-б]піридину (12):

45 До розчину 5-хлор-3-йод-1Н-піроло[2,3-б]піридину (2, 5,00 г, 18,0 ммоль) в 80,0 мл N,N-диметилформаміду повільно додавали гідрид натрію (1,1 г, 60 % в мінеральному маслі, 27,0 ммоль). Розчин бензолсульфонілхлориду (11, 2,40 мл, 18,8 ммоль) в 10,0 мл N,N-диметилформаміду додавали по краплям при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 годин, потім виливали в льодяну воду та екстрагували в

етилацетаті. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували, а фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману тверду речовину промивали 5 % розчином етилацетату в гексані, виділяли шляхом фільтрування та сушили з одержанням цільової сполуки (12, 5,9 г). Аналіз ^1H ЯМР підтверджував структуру сполуки. 1-бензолсульфоніл-3-йод-5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин 13

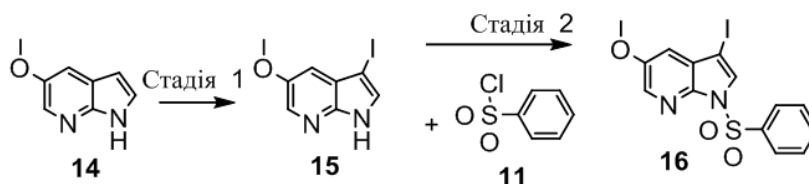


отримували аналогічно зазначеному способу шляхом заміни 5-хлор-3-йод-1H-піроло[2,3-b]піридину 2 на 3-йод-5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин 10. 1-бензолсульфоніл-5-фтор-3-йод-1H-піроло[2,3-b]піридин отримували аналогічно з 5-фтор-3-йод-1H-піроло[2,3-b]піридину.

Приклад 6: Синтез 1-бензолсульфоніл-3-йод-5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридину 16.

1-Бензолсульфоніл-3-йод-5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин 16 отримували у дві стадії з 5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридину 14, як показано на Схемі 6.

Схема 6



Стадія 1 – Одержання 3-йод-5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридину (15):

До розчину 5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридину (14, 300 мг, 2,0 ммоль) в 30 мл дихлорметану в атмосфері азоту додавали монохлорид йоду (3 мл, 1,0М в дихлорметані, 3,0 ммоль) при -40°C . Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі, потім реакцію гасили 10 мл 1М водного пентагідрату тіосульфату натрію. Шари розділяли, водний шар екстрагували в етилацетаті. Органічні шари об'єднували та промивали водою, сольовим розчином, потім сушили над сульфатом натрію, знебарвлювали активованим вугіллям, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману тверду речовину промивали 20 % розчином етилацетату в гексані з одержанням цільової сполуки (15, 371 мг). МС (ІЕР) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 275,03$.

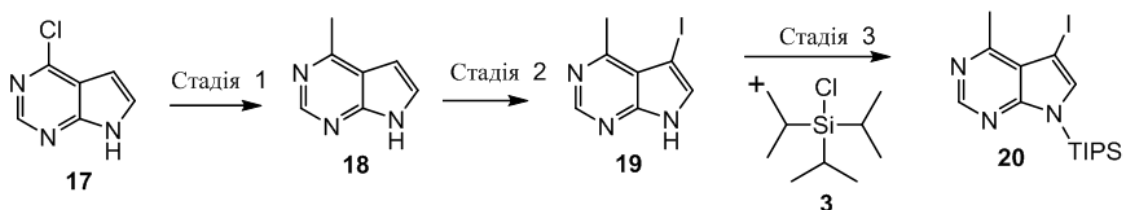
Стадія 2 – Одержання 1-бензолсульфоніл-3-йод-5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридину (16):

До розчину 3-йод-5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридину (15, 4,30 г, 15,7 ммоль) в 53,6 мл N,N-диметилформаміду в атмосфері азоту додавали гідрид натрію (0,690 г, 60 % в мінеральному маслі, 17,2 ммоль). Через 10 хвилин бензолсульфонілхлорид (11, 2,20 мл, 17,2 ммоль) додавали та реакційну суміш охолоджували на водній бані. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 30-100 % розчинами етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки (16, 4,60 г).

Приклад 7: Синтез 5-йод-4-метил-7-триізопропілсиланіл-7H-піроло[2,3-d]піримідину 20.

5-Йод-4-метил-7-триізопропілсиланіл-7H-піроло[2,3-d]піримідин 20 отримували в три стадії з 4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідину 17, як показано на Схемі 7.

Схема 7



Стадія 1 – Одержання 4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (18):

До 4-хлор-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (17, 5,03 г, 32,8 ммоль) в 100 мл толуолу додавали комплекс 1:1 [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію (II) та дихлорметану (0,627 г, 0,328 ммоль) в атмосфері азоту. Після перемішування впродовж 10 хвилин бромід метилмагнію (62,9 мл, 3,00М в діетиловому ефірі, 189 ммоль) повільно додавали. Реакційну суміш нагрівали при 55 °С впродовж ночі, потім охолоджували до -70 – -80 °С та реакцію гасили шляхом додавання хлориду амонію по краплям. Потім 1Н хлороводневу кислоту додавали та рН доводили до 7-8 шляхом додавання насиченого бікарбонату натрію, потім екстрагували 3х в етилацетаті. Об'єднані органічні шари промивали насиченим хлоридом амонію та сольовим розчином, потім сушили сульфатом магнію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом та дихлорметаном, потім метанолом та дихлорметаном. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки у вигляді коричнюватої твердої речовини (18). МС (ІЕР) $[M+H]^+$ = 134.

Стадія 2 – Одержання 5-йод-4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (19):

До 4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (18, 0,634 г, 4,76 ммоль) в 50 мл дихлорметану додавали N-йодсукцинімід (1,3 г, 5,7 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 45 хвилин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, потім додавали етилацетат та промивали 1Н водним тиосульфатом натрію. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 20-100 % розчинами етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки (19, 0,94 г). МС (ІЕР) $[M+H]^+$ = 260,26.

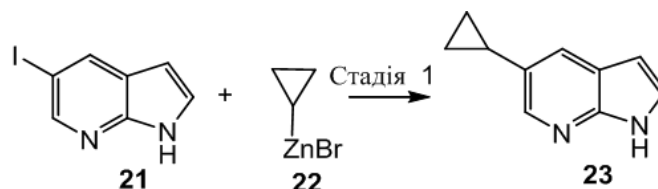
Стадія 3 – Одержання 5-йод-4-метил-7-триізопропілсиланіл-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (20):

До 5-йод-4-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (19, 323,6 мг, 1,25 ммоль) в 8 мл тетрагідрофурану в атмосфері азоту додавали гідрид натрію (57,41 мг, 60 % в мінеральному маслі, 1,44 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин, потім додавали триізопропілсилілхлорид (3, 0,304 мл, 1,44 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин, потім виливали в воду та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки.

Приклад 8: Синтез 5-циклопропіл-1Н-піроло[2,3-b]піридину 23.

5-Циклопропіл-1Н-піроло[2,3-b]піридин 23 отримували у одну стадію з 5-йод-1Н-піроло[2,3-b]піридину 21, як показано на Схемі 8.

Схема 8

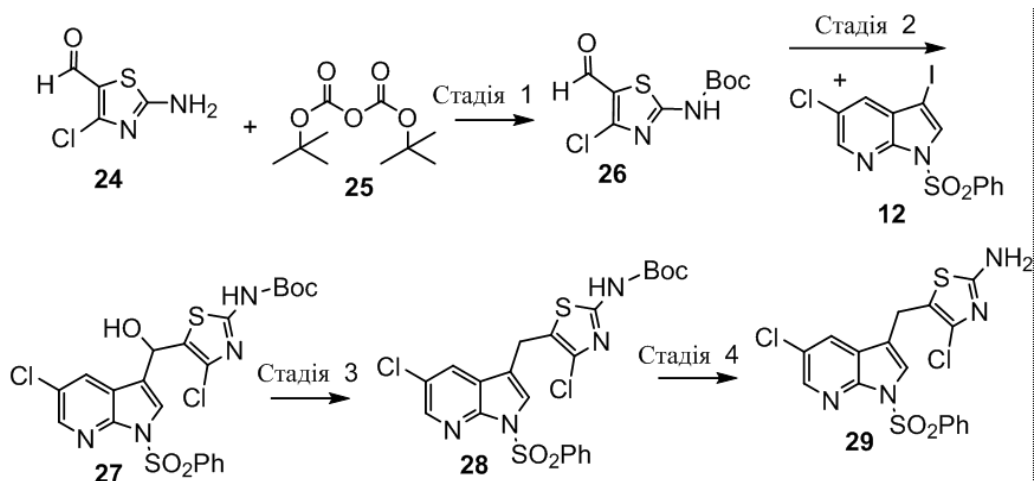


Стадія 1 – Одержання 5-циклопропіл-1Н-піроло[2,3-b]піридину (23):

5-Йод-1Н-піроло[2,3-b]піридин (21, 0,343 г, 1,40 ммоль), бромід циклопропілцинку (22, 12,6 мл, 0,500М в тетрагідрофурані, 6,32 ммоль), хлорид [1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан]нікелю (II) (76,2 мг, 0,14 ммоль) та 5,37 мл 1,4-діоксану змішували в реакційній посудині. Реакційну суміш нагрівали при 100 °С впродовж ночі, потім додавали метанол та реакційну суміш концентрували у вакуумі. Етилацетат та воду додавали до залишку, потім фільтрували через підкладку целіту, підкладку целіту промивали етилацетатом. Фільтрат випарювали, водний шар екстрагували в етилацетаті. Органічні шари об'єднували та промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом та гексаном. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки. МС (ІЕР) $[M+H]^+$ = 159,0.

Приклад 9: Синтез проміжного 5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-4-хлортіазол-2-іламіну 29.

5-(1-Бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-4-хлортіазол-2-іламін 29 синтезували в 4 стадії з 2-аміно-4-хлортіазол-5-карбальдегіду 24, як показано на Схемі 9.



Стадія 1 – Синтез трет-бутилового ефіру (4-хлор-5-формілтiazол-2-іл)карбамінової кислоти (26):

До 2-аміно-4-хлортiazол-5-карбальдегіду (24, 5,00 г, 0,0308 моль) в 122 мл тетрагідрофурану додавали ди-трет-бутилдикарбонат (25, 7,38 г, 0,0338 моль) та 4-диметиламінопіридин (0,35 г, 0,0029 моль). Реакційну суміш перемішували при 58 °С впродовж 2 годин, потім концентрували у вакуумі та очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 20-80 % розчинами етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (26, 7,0 г, 87 %).

Стадія 2 – Синтез трет-бутилового ефіру 5-[(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)гідроксиметил]-4-хлортiazол-2-ілкарбамінової кислоти (27):

До розчину 1-бензолсульфоніл-5-хлор-3-йод-1H-піроло[2,3-b]піридину (12, 4,40 г, 10,5 ммоль) в 30,0 мл тетрагідрофурану при -45 °С в атмосфері азоту повільно додавали розчин хлориду ізопропілмагнію (5,4 мл, 2,0М в тетрагідрофурані) впродовж 10 хвилин. Реакційну суміш залишали нагріватися до -25 °С впродовж 30 хвилин, потім охолоджували до -65 °С, потім додавали холодний депротонований трет-бутиловий ефір (4-хлор-5-формілтiazол-2-іл)карбамінової кислоти, який отримували *in situ* шляхом додавання хлориду ізопропілмагнію (5,0 мл, 2,0М в тетрагідрофурані) до трет-бутилового ефіру (4-хлор-5-формілтiazол-2-іл)карбамінової кислоти (26, 2,51 г, 9,55 ммоль) в 23,0 мл тетрагідрофурану при -78 °С в атмосфері азоту. Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури впродовж 2 годин, потім виливали у водний хлорид амонію та екстрагували у етилацетаті. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 25-100 % розчинами етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки (27, 3,70 г, 60,3 %). МС (ІЕР) $[M+H]^+$ = 554,2.

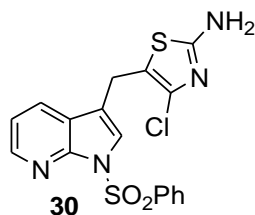
Стадія 3 – Синтез трет-бутилового ефіру [5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-4-хлортiazол-2-іл]карбамінової кислоти (28):

До трет-бутилового ефіру 5-[(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)гідроксиметил]-4-хлортiazол-2-ілкарбамінової кислоти (27, 0,200 г, 0,32 ммоль) в 15,0 мл дихлорметану додавали триетилсилан (0,600 мл, 376 ммоль) та трифтороцтову кислоту (0,300 мл, 3,89 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин, потім концентрували, виливали в водний карбонат калію та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 25-100 % розчинами етилацетату в гексані, з одержанням цільової сполуки (28, 0,155 г, 88,7 %). МС (ІЕР) $[M+H]^+$ = 538,9.

Стадія 4 – Синтез 5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-4-хлортiazол-2-іламіні (29):

До трет-бутилового ефіру [5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-4-хлортiazол-2-іл]карбамінової кислоти (28, 4,30 г, 7,97 ммоль) в 70,0 мл дихлорметану додавали розчин хлороводню (42,0 мл, 4,00М в 1,4-діоксані). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 днів, потім концентрували та розтирали з діетиловим ефіром та етилацетатом з одержанням цільової сполуки (29, 2,60 г, 74,2 %). МС (ІЕР) $[M+H]^+$ = 439,0.

5-(1-Бензолсульфоніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-4-хлортiazол-2-іламін 30



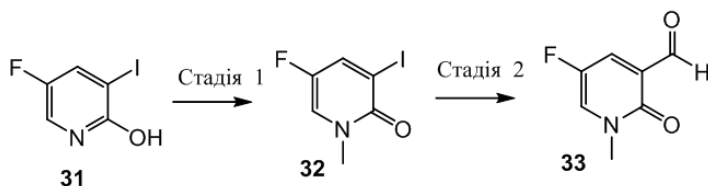
отримували згідно способу, представленого на Схемі 9, шляхом заміни 1-бензолсульфоніл-5-хлор-3-йод-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину 12 на 1-бензолсульфоніл-3-йод-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин на Стадії 2. МС (ІЕР) [M+H]⁺ = 404,4.

Приклад 10: Синтез альдегідних реагентів

Альдегідні реагенти, які застосовували для одержання сполук, отримували згідно з наступними способами.

5-Фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбальдегід 33 отримували у дві стадії з 5-фтор-3-йодпіридин-2-олу 31, як показано на Схемі 10а.

Схема 10а



Стадія 1 – Одержання 5-фтор-3-йод-1-метил-1Н-піридин-2-ону (32):

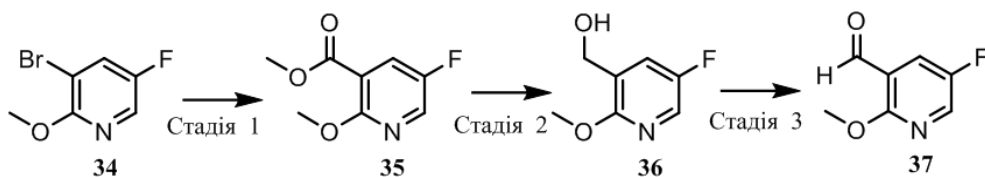
5-Фтор-3-йодпіридин-2-ол (31, 200 г, 838 ммоль) в 3000 мл ацетону охолоджували на льодяній бані. Карбонат цезію (354 г, 1088 ммоль) додавали, потім йодметан (58,1 мл, 929 ммоль) додавали по краплям впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, отриману речовину розділяли в етилацетаті та воді. Водний шар відділяли, доводили рН до 3-4 за допомогою 3Н хлороводневої кислоти, потім екстрагували в етилацетаті. Об'єднані органічні шари концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки у вигляді білуватої твердої речовини (32, 150 г, 593 ммоль, 70,8 %).

Стадія 2 – Одержання 5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбальдегіду (33):

5-Фтор-3-йод-1-метил-1Н-піридин-2-он (32, 120,5 г, 476 ммоль) розчиняли у 2381 мл тетрагідрофурану та охолоджували до -40 °С на бані з сухим льодом та ацетоном. Хлорид ізопропілмагнію (310 мл, 619 ммоль) додавали по краплям, та суміш перемішували впродовж 30 хвилин. Потім 92 мл N,N-диметилформаміду додавали та суміш залишали нагріватися до кімнатної температури та перемішували впродовж ночі. Реакцію гасили шляхом додавання 200 мл 10 % водної хлороводневої кислоти, потім концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 100 % етилацетатом. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (33, 35 г, 226 ммоль, 47,4 %).

5-Фтор-2-метоксипіридин-3-карбальдегід 37 отримували в три стадії з 3-бром-5-фтор-2-метоксипіридину 34, як показано на Схемі 10b.

Схема 10b



Стадія 1 – Одержання метилового ефіру 5-фтор-2-метоксинікотинової кислоти (35):

В 2 л бомбі Пара 3-бром-5-фтор-2-метоксипіридин (34, 14 г, 68,0 ммоль), триетиламін (19,10 мл, 136 ммоль) та [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) (1,443 г, 1,767 ммоль) змішували в 300 мл метанолу та нагрівали при 100 °С та 100 psi (0,7 МПа) монооксиду вуглецю

впродовж ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, залишок розчиняли в дихлорметані та пропускали через пробку з оксидом кремнію, елюючи етилацетатом, з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (35, 10 г, 54,0 ммоль, 79 %).

Стадія 2 – Одержання (5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)метанолу (36):

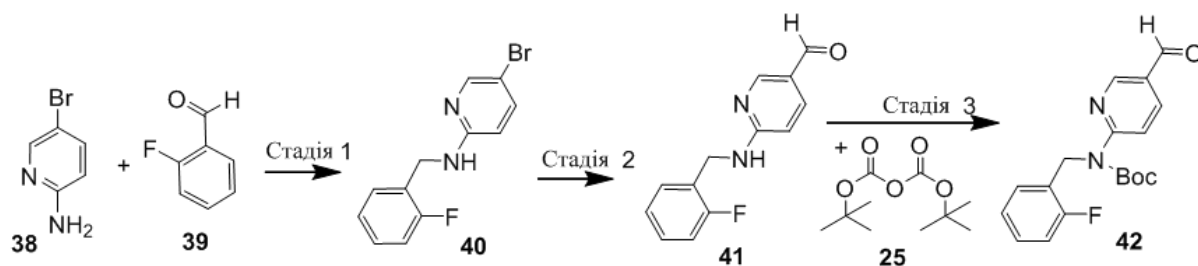
До метилового ефіру 5-фтор-2-метоксинікотинової кислоти (35, 10 г, 54,0 ммоль) в 200 мл тетрагідрофурану додавали алюмогідрид літію (81 мл, 1М в тетрагідрофурані, 81 ммоль) по краплям при -78°C та перемішували декілька годин. Реакцію гасили шляхом послідовного додавання по краплям 3 мл води, 2 мл 15 % водного гідроксиду натрію та 10 мл води, потім додавали 200 мл метил-т-бутилового ефіру. Тверді речовини відфільтровували, фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (36, 8 г, 50,9 ммоль, 94 %).

Стадія 3 – Одержання 5-фтор-2-метоксипіридин-3-карбальдегіду (37):

До (5-фтор-2-метоксипіридин-3-іл)метанолу (36, 8 г, 50,9 ммоль) в 300 мл етилацетату додавали оксид марганцю (IV) (39,8 г, 458 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт, підкладку целіту промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували у вакуумі, потім пропускали через пробку з оксидом кремнію, елюючи 50 % розчином етилацетату в гептані, з одержанням цільової сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини (37, 4,5 г, 29,0 ммоль, вихід 57,0 %).

Трет-бутиловий ефір (2-фторбензил)-(5-формілпіридин-2-іл)карбаїнової кислоти отримували в три стадії з 5-бромпіридин-2-іламіну 38 та 2-фторбензальдегіду 39, як показано на Схемі 10с.

Схема 10с



Стадія 1 – Одержання (5-бромпіридин-2-іл)-(2-фторбензил)аміну (40):

У круглодонній колбі 5-бромпіридин-2-іламін (38, 4,05 г, 23,4 ммоль) змішували з 70,0 мл ацетонітрилу, 2-фторбензальдегідом (39, 2,45 мл, 23,4 ммоль), триетилсиланом (20,0 мл, 125 ммоль) та трифтороцтовою кислотою (10,0 мл, 130 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80°C впродовж 3 годин. Реакційну суміш виливали в водний карбонат калію та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 20-60 % розчинами етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували, розчинники видаляли у вакуумі з одержанням цільової сполуки (40, 5,0 г).

Стадія 2 – Одержання 6-(2-фторбензиламіно)піридин-3-карбальдегіду (41):

У круглодонній колбі (5-бромпіридин-2-іл)-(2-фторбензил)амін (40, 3,90 г, 13,9 ммоль) змішували з 60,0 мл тетрагідрофурану при -78°C в атмосфері азоту та додавали трет-бутиллітій (5,57 мл, 2,50М в гексані) впродовж 5 хвилин. Через 30 хвилин додатково додавали трет-бутиллітій (17,1 мл, 1,7М в гексані) впродовж 5 хвилин. Через 25 хвилин N,N-диметилформамід (2,6 мл, 34 ммоль) додавали та суміш перемішували впродовж 70 хвилин при -78°C , потім залишали нагріватися до кімнатної температури впродовж 1 години. Реакційну суміш виливали в водний хлорид амонію та екстрагували в етилацетаті. Органічну частину сушили сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки (41, 3,0 г), яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

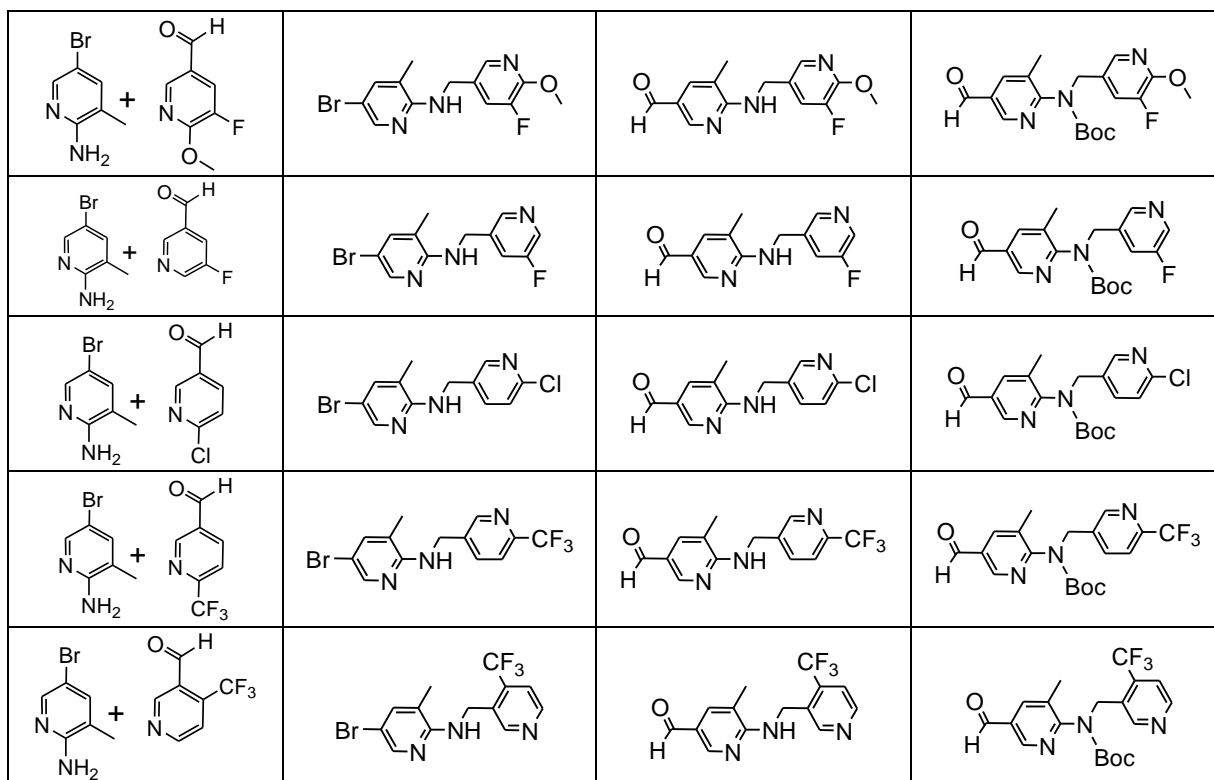
Стадія 3 – Одержання трет-бутилового ефіру (2-фторбензил)-(5-формілпіридин-2-іл)карбаїнової кислоти (42):

До 6-(2-фторбензиламіно)піридин-3-карбальдегіду (41, 3,00 г, 13,0 ммоль) в 57,2 мл тетрагідрофурану додавали ди-трет-бутилдикарбонат (25, 4,26 г, 19,5 ммоль) та 4-диметиламінопіридин (0,16 г, 1,3 ммоль) та триетиламін (3,6 мл, 26 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, потім виливали в воду та екстрагували в етилацетаті. Органічну частину сушили сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на

силікагелі, елюючи 20-100 % розчинами етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували, розчинники видаляли у вакуумі з одержанням цільової сполуки (41, 3,50 г).

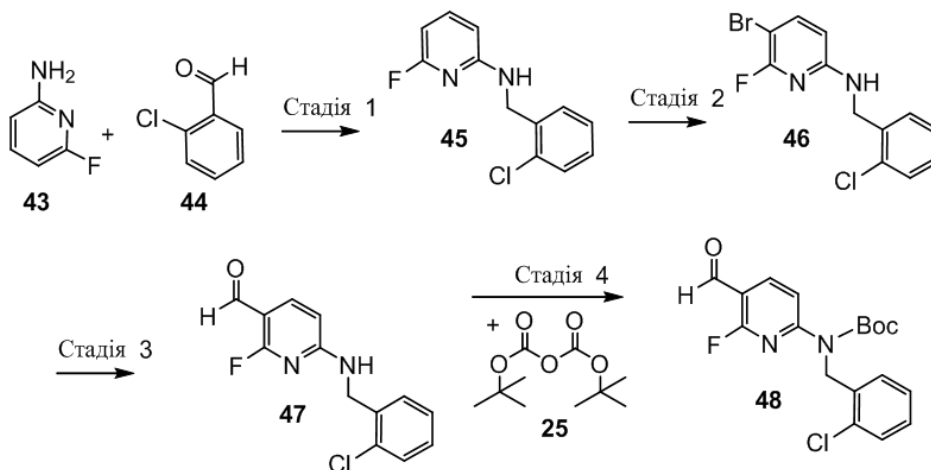
Додаткові альдегіди отримували аналогічно способу по Схемі 10с, як показано в наступній таблиці, де реагенти Стадії 1, Стадії 2 та Стадії 3 представлені у стовпчиках 1, 2 та 3, відповідно, а отримувані Вос-захищені альдегіди представлені у стовпчику 4. Умови проведення реакцій аналогічні умовам, описаним на Схемі 10с, та можуть змінюватися незначно на кожній стадії, наприклад, будь-які розчинники, реагенти, час проведення реакції, температуру, умови обробки або інші реакційні параметри можна змінювати із застосуванням альтернативних розчинників, реагентів, часу проведення реакції, температури, умов обробки та т.д., легко доступних спеціалістам в даній галузі. Наприклад, без обмежень, на стадії 2 перше додавання т-бутиллітію замінюють на н-бутиллітій в пентані або на хлорид ізопропілмагнію в тетрагідрофурані; на стадії 3 триетиламін замінюють на N,N-діізопропілетиламін або застосовують дихлорметан як розчинник. Сполуки в наступній таблиці характеризували шляхом ^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопії, а також мас-спектрометрії.

Стадія 1	Стадія 2	Стадія 3	Кінцевий альдегід



Трет-бутиловий ефір (2-хлорбензил)-(6-фтор-5-формілпіридин-2-іл)карбамінової кислоти 48 отримували у чотири стадії з 6-фторпіридин-2-іламіну 43 та 2-хлорбензальдегіду 44, як показано на Схемі 10d.

5 Схema 10d



Стадія 1 – Одержання (2-хлорбензил)-(6-фторпіридин-2-іл)аміну (45):

10 До 6-фторпіридин-2-іламіну (43, 2,47 г, 22,0 ммоль) в 60,0 мл ацетонітрилу додавали 2-хлорбензальдегід (44, 3,09 г, 22,0 ммоль), триетилсилан (14,0 мл, 87,6 ммоль) та трифтороцтову кислоту (7,00 мл, 90,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °C впродовж 4 годин, потім розчинники видаляли у вакуумі, залишок змішували з водним карбонатом калію та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС (ІЕР) $[M+H]^+ = 272,1$.

Стадія 2 – Одержання (5-бром-6-фторпіридин-2-іл)-(2-хлорбензил)аміну (46):

20 До (2-хлорбензил)-(6-фторпіридин-2-іл)аміну (45, 4,70 г, 19,8 ммоль) в 100,0 мл ацетонітрилу повільно додавали N-бромсукцинімід (3,53 г, 19,8 ммоль) в 20,0 мл ацетонітрилу при кімнатній

температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин, потім виливали у водний карбонат калію та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину промивали розчином етилацетату в гексані з одержанням цільової сполуки (46, 5,0 г).

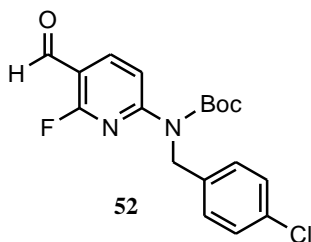
5 Стадія 3 – Одержання 6-(2-хлорбензиламіно)-2-фторпіридин-3-карбальдегіду (47):

До (5-бром-6-фторпіридин-2-іл)-(2-хлорбензил)аміну (46, 1,85 г, 5,86 ммоль) в 25,0 мл тетрагідрофурану в атмосфері азоту при -78°C додавали хлорид ізопропілмагнію (3,00 мл, 2,00М в тетрагідрофурані, 6,00 ммоль) впродовж 10 хвилин. Через 50 хвилин трет-бутиллітій (7,80 мл, 1,70М в гексані, 13,3 ммоль) додавали впродовж 5 хвилин. Через 20 хвилин N,N-диметилформамід (1,09 мл, 14,0 ммоль) додавали та реакційну суміш перемішували при -78°C впродовж 20 хвилин, потім нагрівали до кімнатної температури впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 35 % розчином етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували, розчинники видаляли у вакуумі з одержанням цільової сполуки (47, 1,45 г). МС (ІЕР) $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 265,4$.

15 Стадія 4 – Одержання трет-бутилового ефіру (2-хлорбензил)-(6-фтор-5-формілпіридин-2-іл)карбамінової кислоти (48):

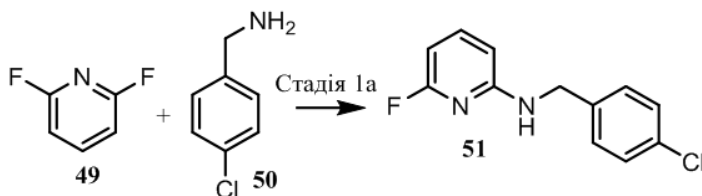
До 6-(2-хлорбензиламіно)-2-фторпіридин-3-карбальдегіду (47, 1,45 г, 5,48 ммоль) в 31,4 мл тетрагідрофурану додавали ди-трет-бутилдикarbonат (25, 1,79 г, 8,22 ммоль) та 4-диметиламінопіридин (78,6 мг, 0,643 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин, потім концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 15-35 % розчинами етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували, розчинники видаляли у вакуумі з одержанням цільової сполуки у вигляді безбарвної маслянистої рідини (48, 1,60 г).

Трет-бутиловий ефір (4-хлорбензил)-(6-фтор-5-формілпіридин-2-іл)карбамінової кислоти 52



30 отримували аналогічно способу, представленому на Схемі 10d, з першою стадією, зміненою на взаємодію 2,6-дифторпіридину 49 та 4-хлорбензиламіну 50 згідно представленої нижче стадії 1a.

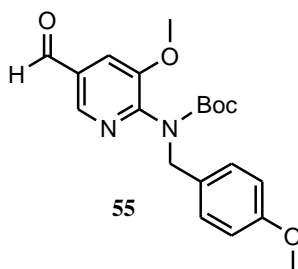
Схема 10d Стадія 1a



35 Стадія 1 – Одержання (4-хлорбензил)-(6-фторпіридин-2-іл)аміну (51):

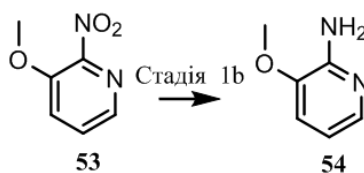
До 2,6-дифторпіридину (49, 3,80 г, 33,0 ммоль) в 20,0 мл N-метилпіролідону додавали 4-хлорбензиламін (50, 5,6 мл, 46,0 ммоль) та N,N-діізопропілетиламін (10,0 мл, 57,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90°C впродовж ночі, потім виливали в воду та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 25 % розчином етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували, розчинники видаляли у вакуумі, та отриману речовину промивали сумішшю етилацетат/гексан з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (51, 5,30 г).

3-метоксипіридин-2-іламін 54, застосовний на стадії 1 Схеми 10d для одержання трет-бутилового ефіру (5-форміл-3-метоксипіридин-2-іл)-(4-метоксибензил)карбамінової кислоти 55



отримували у одну стадію з 3-метокси-2-нітропіридину 53 згідно представленої стадії 1b.
Схема 10d Стадія 1b

5

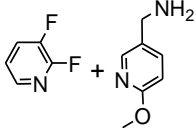
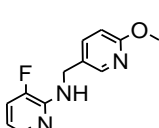
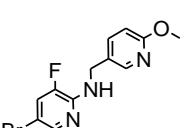
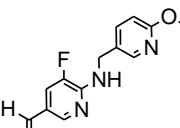
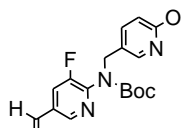
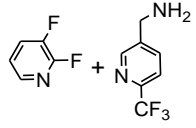
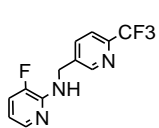
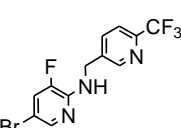
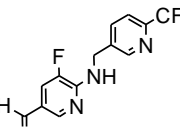
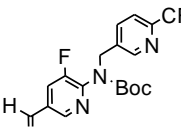
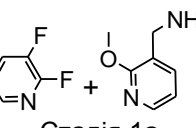
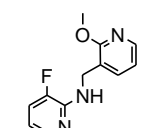
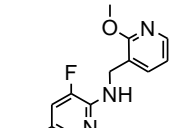
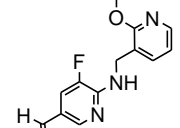
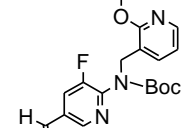
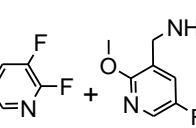
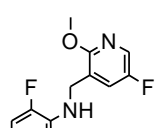
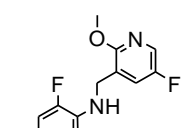
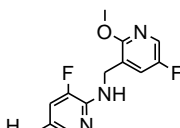
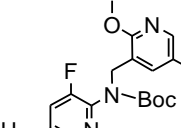
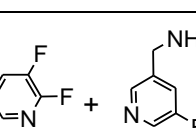
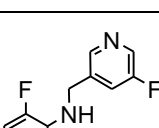
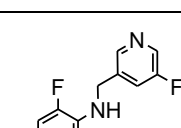
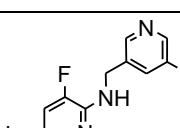
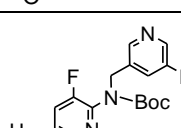
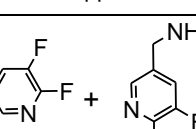
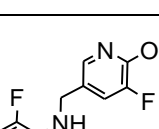
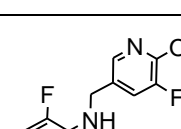
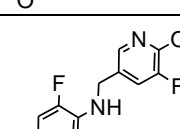
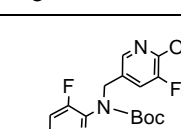
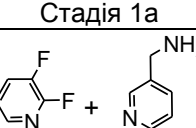
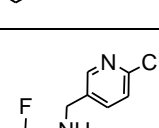
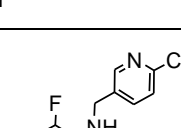
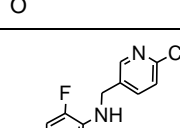
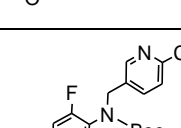
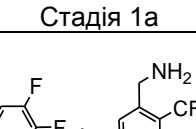
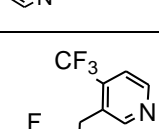
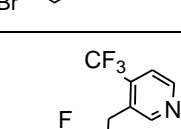
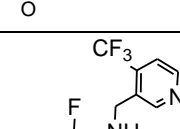
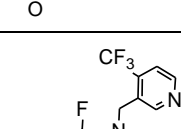
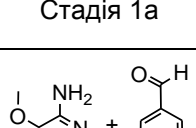
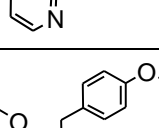
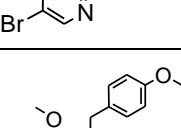
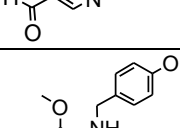
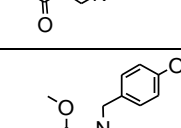
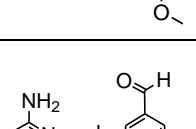
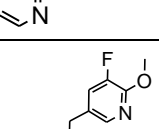
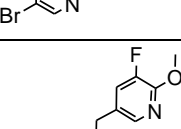
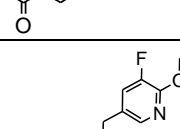
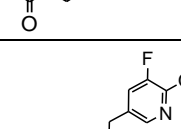
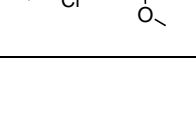
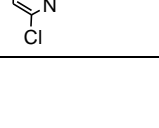
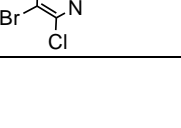
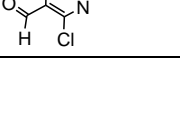
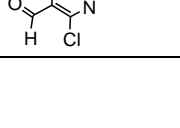


Стадія 1 – Одержання 3-метокси-2-іламіну (54):

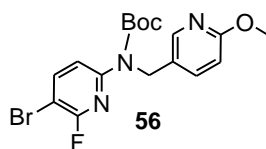
3-метокси-2-нітропіридин (53, 7,00 г, 45,4 ммоль) в 100 мл метанолу дегазували та додавали
паладій (0,7 г, 20 %). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж одного
дня в атмосфері балонного водню. Реакційну суміш фільтрували через целіт, фільтрат
концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки (54, 5,555 г). МС (ІЕР) $[M+H]^+ = 125,3$.

Додаткові альдегіди отримували аналогічно способу по Схемі 10d, як показано нижче в
таблиці, де реагенти Стадії 1 (або 1a), Стадії 2, Стадії 3 та Стадії 4 представлені у стовпчиках 1,
2, 3 та 4, відповідно, а отримувані Вос-захищені альдегіди представлені у стовпчику 5.
Застосування стадії 1a узказано у стовпчику 1. Умови проведення реакції аналогічні умовам,
описаним на Схемі 10d та можуть незначно змінюватися на кожній стадії, наприклад, будь-які
розчинники, реагенти, час проведення реакції, температуру, умови обробки або інші параметри
реакції можна змінювати із застосуванням альтернативних розчинників, реагентів, часу
проведення реакції, температури, умов обробки та т.д., які легко доступні спеціалістам в даній
галузі. Наприклад, без обмежень, на стадії 1a не застосовують N,N-діізопропілетиламін; на
стадії 3 додавання хлориду ізопропілмагнію замінюють на н-бутиллітій в гексані; на стадії 4
триетиламін вводять в реакційну суміш, а дихлорметан застосовують як розчинник. Сполуки,
представлені в наступній таблиці, характеризували шляхом ^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопії, а
також мас-спектрометрії.

Стадія 1	Стадія 2	Стадія 3	Стадія 4	Кінцевий альдегід

 <p>Стадія 1a</p>				
 <p>Стадія 1a</p>				
 <p>Стадія 1a</p>				
 <p>Стадія 1a</p>				
 <p>Стадія 1a</p>				
 <p>Стадія 1a</p>				
 <p>Стадія 1a</p>				
 <p>Стадія 1a</p>				
 <p>Стадія 1a</p>				
 <p>Стадія 1a</p>				
 <p>Стадія 1a</p>				

Трет-бутиловий ефір (5-бром-6-фторпіридин-2-іл)-(6-метоксипіридин-3-ілметил)карбамінової кислоти 56

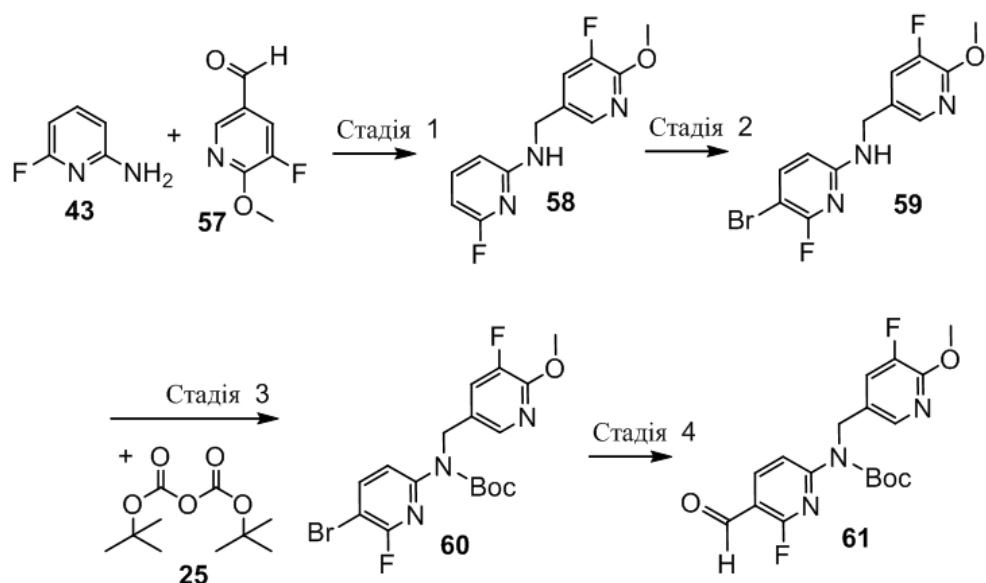


5

отримували з продукту стадії 2, представленого в першому рядку таблиці, в який потім вводили Вос-захист аналогічно способу стадії 4 Схеми 10d.

10 Трет-бутиловий ефір (6-фтор-5-формілпіридин-2-іл)-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)карбамінової кислоти 61 отримували у чотири стадії з 6-фторпіридин-2-іламіну 43 та 5-фтор-6-метоксипіридин-3-карбальдегіду 57, як показано на Схемі 10e.

Схема 10е



5 Стадія 1 – Одержання (5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-(6-фторпіридин-2-іл)аміну (58):

До 6-фторпіридин-2-іламіну (43, 1,50 г, 13,4 ммоль) в 52,9 мл ацетонітрилу додавали 5-фтор-6-метоксипіридин-3-карбальдегід (57, 2,00 г, 12,9 ммоль), триетилсилан (10,6 мл, 66,3 ммоль) та трифтороцтову кислоту (5,3 мл, 69,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С впродовж ночі, потім концентрували у вакуумі, змішували з водою та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 15-100 % розчинами етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (58, 3,21 г).

15 Стадія 2 – Одержання (5-бром-6-фторпіридин-2-іл)-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметид)аміну (59):

До (5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-(6-фторпіридин-2-іл)аміну (58, 3,21 г, 12,8 ммоль) в 100 мл ацетонітрилу повільно додавали N-бромсукцинімід (2,30 г, 12,9 ммоль) в 30 мл ацетонітрилу при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин, потім виливали в водний карбонат калію та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 20 % розчином етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки (59, 3,60 г).

25 Стадія 3 – Одержання трет-бутилового ефіру (5-бром-6-фторпіридин-2-іл)-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)карбамінової кислоти (60):

До (5-бром-6-фторпіридин-2-іл)-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (59, 2,70 г, 8,18 ммоль) в 58,7 мл тетрагідрофурану додавали ди-трет-бутилдикарбонат (25, 2,2 г, 9,9 ммоль) та 4-диметиламінопіридин (0,29 г, 2,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 90 хвилин, потім концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 20-100 % розчинами етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки у вигляді безбарвної маслянистої рідини (60, 3,0 г).

35 Стадія 4 – Одержання трет-бутилового ефіру (6-фтор-5-формілпіридин-2-іл)-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)карбамінової кислоти (61):

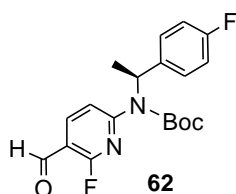
До трет-бутилового ефіру (5-бром-6-фторпіридин-2-іл)-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)карбамінової кислоти (60, 2,90 г, 6,74 ммоль) в 25,0 мл тетрагідрофурану при -35 °С в атмосфері азоту додавали хлорид ізопропілмагнію (3,54 мл, 2,00М в тетрагідрофурані, 7,08 ммоль) та реакційну суміш залишали нагріватися до 0 °С на годину. Реакційну суміш охолоджували до -45 °С та N,N-диметилформамід (1,0 мл, 13,0 ммоль) додавали. Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури впродовж 2 годин, потім виливали в водний хлорид амонію та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар сушили над сульфатом

натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 20 % розчином етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки (61, 1,80 г).

- 5 Додаткові альдегіди отримували аналогічно способу, представленою на Схемі 10е, як показано нижче в таблиці, де реагенти Стадії 1, Стадії 2, Стадії 3 та Стадії 4 представлені у стовпчиках 1, 2, 3 та 4, відповідно, а отримувані Вос-захищені альдегіди представлені у стовпчику 5. В деяких випадках цільова сполука являє собою Вос-захищену бромвмісну сполуку, виділену на стадії 3, застосовну в наступних реакціях. Умови проведення реакції
- 10 аналогічні умовам, описаним на Схемі 10е, та можуть незначно змінюватися на кожній стадії, наприклад, будь-які розчинники, реагенти, час проведення реакції, температуру, умови обробки або інші реакційні параметри можна змінювати із застосуванням інших альтернативних розчинників, реагентів, часу проведення реакції, температури, умов обробки та т.д., які легко доступні спеціалістам в даній галузі. Наприклад, без обмежень, стадію 2 проводять в атмосфері азоту; стадія 3 включає застосування N,N-діізопропілетиламіну. Сполуки, представлені нижче в таблиці, характеризували шляхом ^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопії, а також мас-спектрометрії.
- 15

Стадія 1	Стадія 2	Стадія 3	Стадія 4	Кінцевий альдегід

Трет-бутиловий ефір (6-фтор-5-формілпіридин-2-іл)-[(S)-1-(4-фторфеніл)-етил]карбамінової кислоти 62



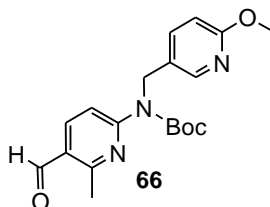
5

отримували з 2,6-дифторпіридину 49 та (S)-1-(4-фторфеніл)етиламіну аналогічно способу стадії 1а Схеми 10d, а потім стадій 2-4 Схеми 10е. Стадія 3 також включала застосування N,N-діізопропілетиламіну, а також наступне додавання ди-трет-бутилдикарбонату та N,N-діізопропілетиламіну.

10

Трет-бутиловий ефір ілметил)карбамінової кислоти 66

(5-форміл-6-метилпіридин-2-іл)-(6-метоксипіридин-3-ілметил)карбамінової кислоти 66

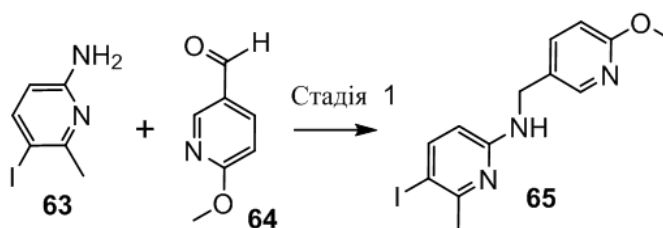


15

отримували шляхом реакції (5-йод-6-метилпіридин-2-іл)-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну 65 аналогічно способу стадій 3 та 4 Схеми 10е, де стадія 3 включала застосування N,N-діізопропілетиламіну. (5-Йод-6-метилпіридин-2-іл)-(6-метоксипіридин-3-ілметил)амін 65 отримували у одну стадію з 5-йод-6-метилпіридин-2-іламіну 63 та 6-метоксипіридин-3-карбальдегіду 64, як показано на Схемі 10f.

20

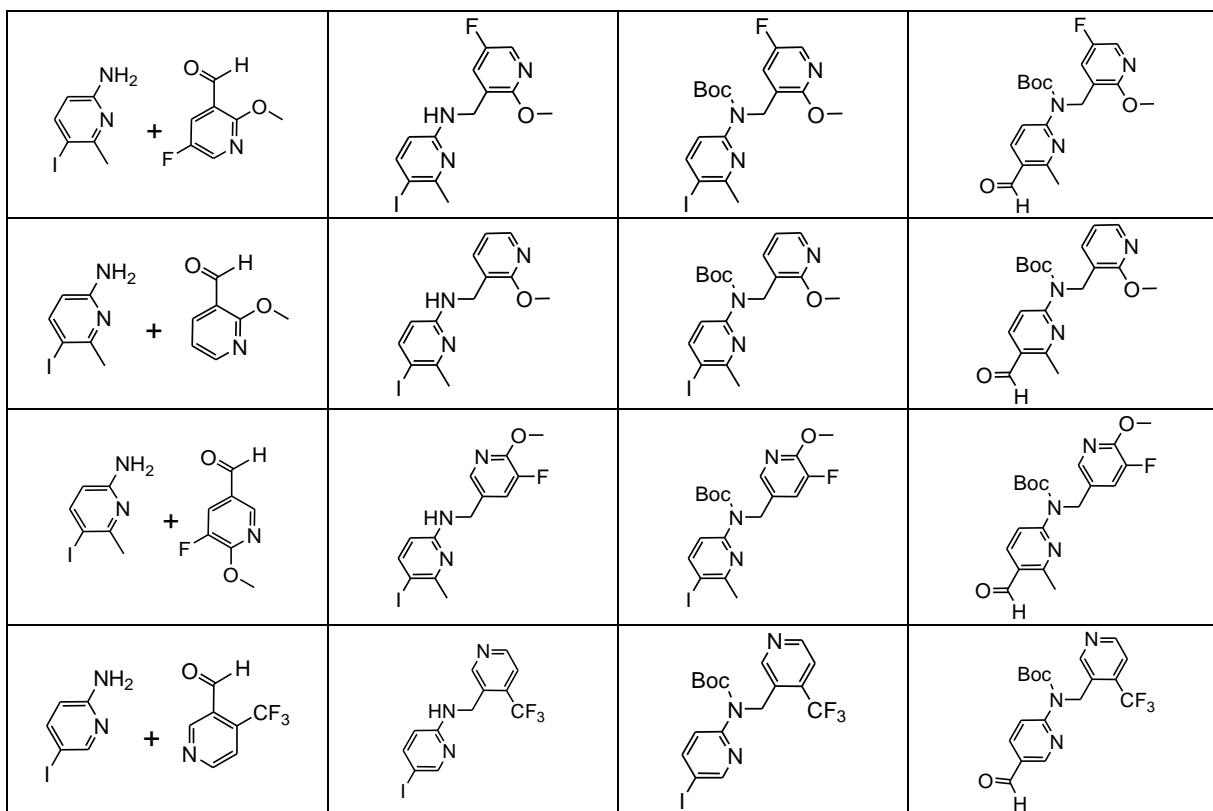
Схема 10f



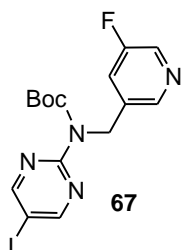
- 5 Стадія 1 – Одержання (5-йод-6-метилпіридин-2-іл)-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (65):
 5-Йод-6-метилпіридин-2-іламін (63, 1,7 г, 7,3 ммоль) та 6-метоксипіридин-3-карбальдегід (64, 1,1 г, 8,0 ммоль) змішували у круглодонній колбі з трифтороцтовою кислотою (2,80 мл, 36,3 ммоль), триетилсиланом (5,80 мл, 36,3 ммоль) та 50 мл ацетонітрилу. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, потім нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 6 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, змішували з водним карбонатом калію та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 10-100 % розчинами етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки (65, 1,80 г). МС (ІЕР)[M+H]⁺ = 356,80.

Додаткові альдегіди отримували аналогічно способу згідно Схеми 10f, а потім стадіям 3 та 4 Схеми 10e, як показано нижче в таблиці, де реагенти Стадії 1 (Схема 10f), Стадії 3 та Стадії 4 представлені у стовпчиках 1, 2 та 3, відповідно, а отримувані Вос-захищені альдегіди представлені у стовпчику 4. Умови проведення реакції аналогічні умовам, описаним на Схемах 10e та 10f та можуть незначно змінюватися на кожній стадії, наприклад, будь-які розчинники, реагенти, час проведення реакції, температуру, умови обробки або інші реакційні параметри можна змінювати із застосуванням альтернативних розчинників, реагентів, часу проведення реакції, температури, умов обробки та т.д., які легко доступні спеціалістам в даній галузі.

Стадія 1	Стадія 3	Стадія 4	Кінцевий альдегід



Трет-бутиловий ефір (5-фторпіридин-3-ілметил)-(5-йодпіримідин-2-іл)карбаїнової кислоти
67



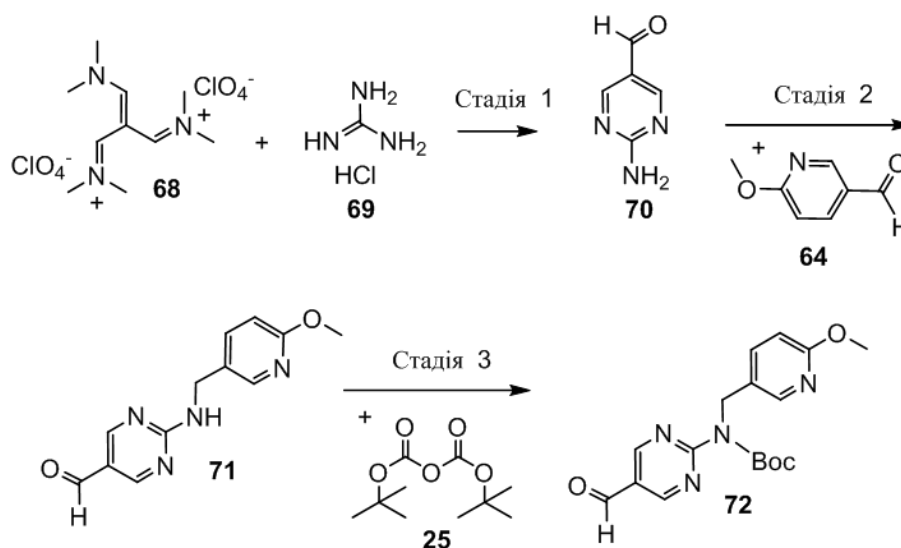
5

отримували аналогічно Схемі 10f шляхом заміни 5-йод-6-метилпіридин-2-іламіну 63 на 5-йодпіримідин-2-іламін та 6-метоксипіридин-3-карбальдегід 64 на 5-фторпіридин-3-карбальдегід та введення Вос-захисту атому азоту, наприклад, згідно стадії 3 Схеми 10е.

10

Трет-бутиловий ефір (5-формілпіримідин-2-іл)-(6-метоксипіридин-3-ілметил)карбаїнової кислоти 72 отримували в три стадії з солі вінамідинію 68 та гідрохлориду гуанідину 69, як показано на Схемі 10g.

Схема 10g



5 Стадія 1 – Одержання 2-амінопіримідин-5-карбальдегіду (70):

Сіль вінамідинію (68, 158 г, 413 ммоль) та гідрохлорид гуанідину (69, 63,3 г, 455 ммоль) розчиняли в 527 мл ацетонітрилу та охолоджували на бані лід/вода. Гідроксид натрію (66,1 мл, 50 % мас./мас., 827 ммоль) додавали по краплям, підтримуючи температуру нижче 25 °С. Реакційну суміш залишали нагріватися до 25 °С та перемішували впродовж 4 годин, потім розводили водою та фільтрували, виділяли з суміші етанол/гептан, потім розтирали з гептаном. Отриману тверду речовину сушили у вакуумі з одержанням цільової сполуки (70, 37 г, 301 ммоль, вихід 72,7 %).

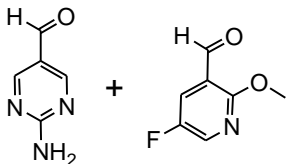
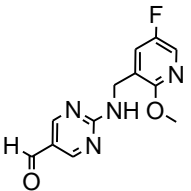
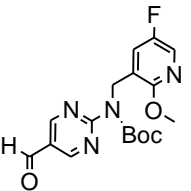
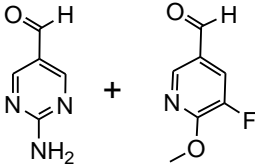
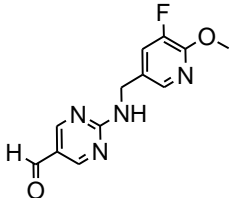
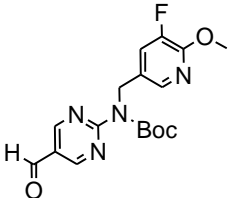
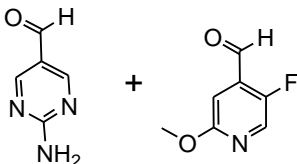
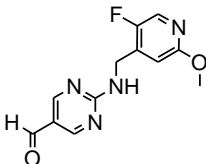
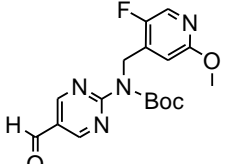
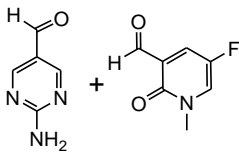
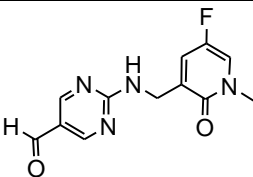
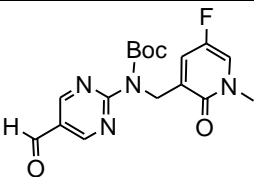
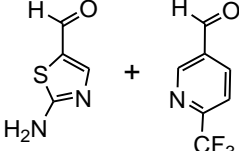
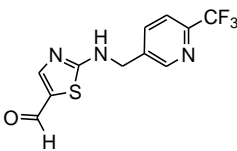
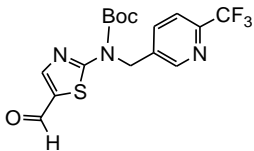
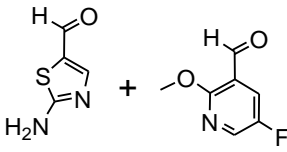
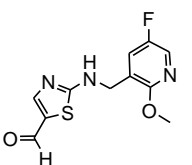
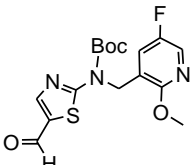
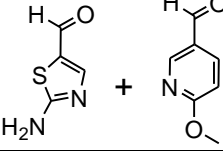
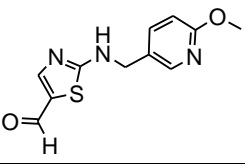
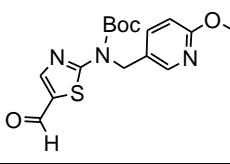
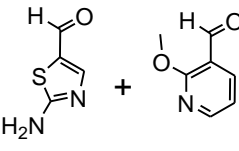
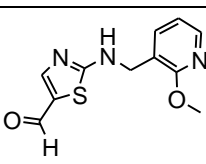
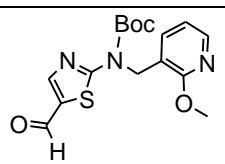
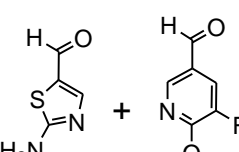
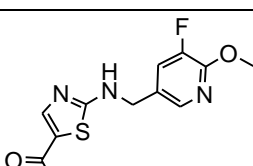
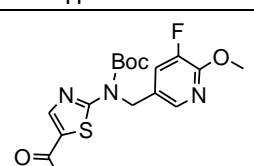
Стадія 2 – Одержання 2-[(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піримідин-5-карбальдегіду (71):

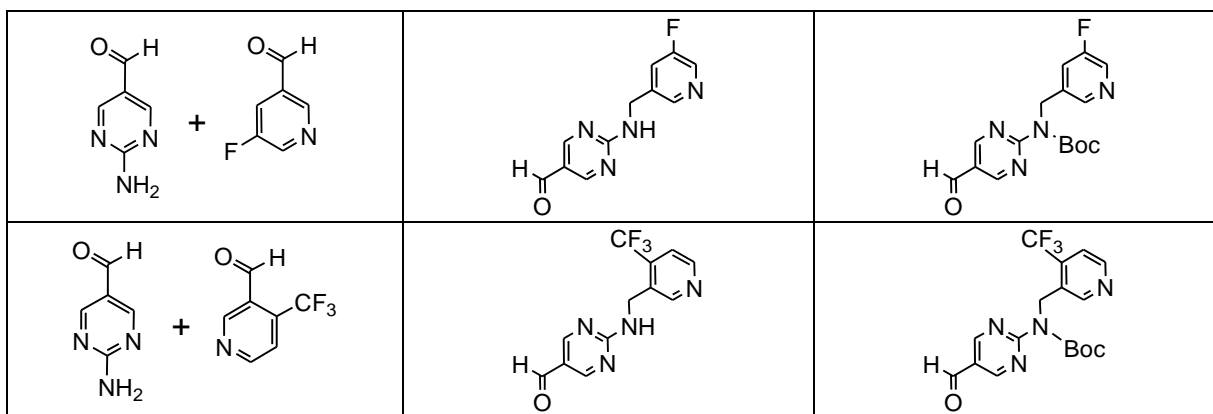
У круглодонній колбі 2-амінопіримідин-5-карбальдегід (70, 0,750 г, 6,09 ммоль), 6-метоксипіридин-3-карбальдегід (64, 1,67 г, 12,2 ммоль), трифтороцтову кислоту (2,5 мл, 32,0 ммоль) та триетилсилан (5,00 мл, 31,3 ммоль) змішували в 10 мл ацетонітрилу. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, потім концентрували у вакуумі, змішували з водним карбонатом калію та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 15-100 % розчинами етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки.

Стадія 3 – Одержання трет-бутилового ефіру (5-формілпіримідин-2-іл)-(6-метоксипіридин-3-ілметил)карбамінової кислоти (72):

До [(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піримідин-5-карбальдегіду (71, 0,462 г, 1,89 ммоль) в 15 мл тетрагідрофурану додавали N,N-діізопропілетиламін (0,72 мл, 4,2 ммоль), 4-диметиламінопіридин (0,02 г, 0,2 ммоль) та ди-трет-бутилдикарбонат (25, 0,45 г, 2,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, потім виливали в воду та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар концентрували у вакуумі, отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 20-100 % розчинами етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки. Аналіз ^1H ЯМР підтверджував структуру сполуки.

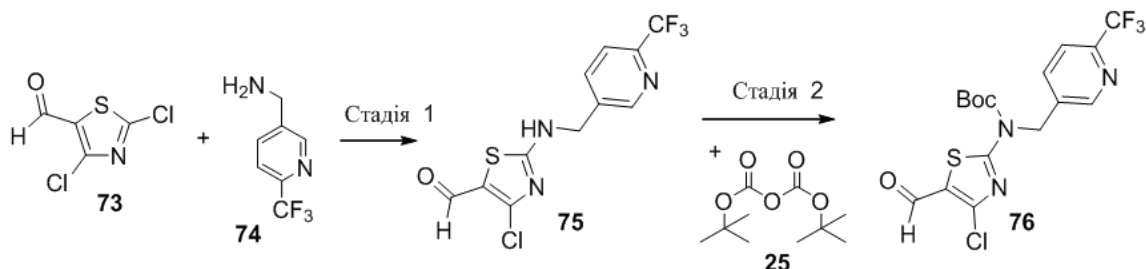
Додаткові альдегіди отримували аналогічно способу згідно Схемі 10g, як показано нижче в таблиці, де реагенти Стадії 1 та Стадії 2 представлені у стовпчиках 1 та 2, відповідно, а отримувані Вос-захиснені альдегіди представлені у стовпчику 3. Умови проведення реакції аналогічні умовам, описаним на Схемі 10g, та можуть незначно змінюватися на кожній стадії, наприклад, будь-які розчинники, реагенти, час проведення реакції, температуру, умови обробки або інші реакційні параметри можна змінювати із застосуванням альтернативних розчинників, реагентів, часу проведення реакції, температури, умов обробки та т.д., які легкодоступні спеціалістам в даній галузі. Наприклад, без обмежень, на стадії 2 N,N-діізопропілетиламін не вводять в реакційну суміш. Сполуки, представлені в наступній таблиці, характеризували шляхом ^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопії, а також мас-спектрометрії.

Стадія 1	Стадія 2	Кінцевий альдегід
		
		
		
		
		
		
		
		
		



Трет-бутиловий ефір (4-хлор-5-формілітiazол-2-іл)-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)карбамінової кислоти 76 отримували у дві стадії з 2,4-дихлортiazол-5-карбальдегіду 73 та С-(6-трифторметилпіридин-3-іл)метиламіну 74, як показано на Схемі 10h.

Схема 10h



Стадія 1 – Одержання 4-хлор-2-[(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]тіазол-5-карбальдегіду (75):

До розчину С-(6-трифторметилпіридин-3-іл)метиламіну (74, 1,0 г, 5,7 ммоль) та N,N-діізопропілетиламіну (2,0 мл, 11 ммоль) в 100 мл тетрагідрофурану додавали 2,4-дихлортiazол-5-карбальдегід (73, 1,1 г, 6,2 ммоль) в 10 мл тетрагідрофурану по краплям при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш виливали в льодяну воду, екстрагували в етилацетаті, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи розчином етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки (75, 1,2 г, 66 %). МС (ІЕР) = $[M+H]^+$ = 322,11.

Стадія 2 – Одержання трет-бутилового ефіру (4-хлор-5-формілітiazол-2-іл)-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)карбамінової кислоти (76):

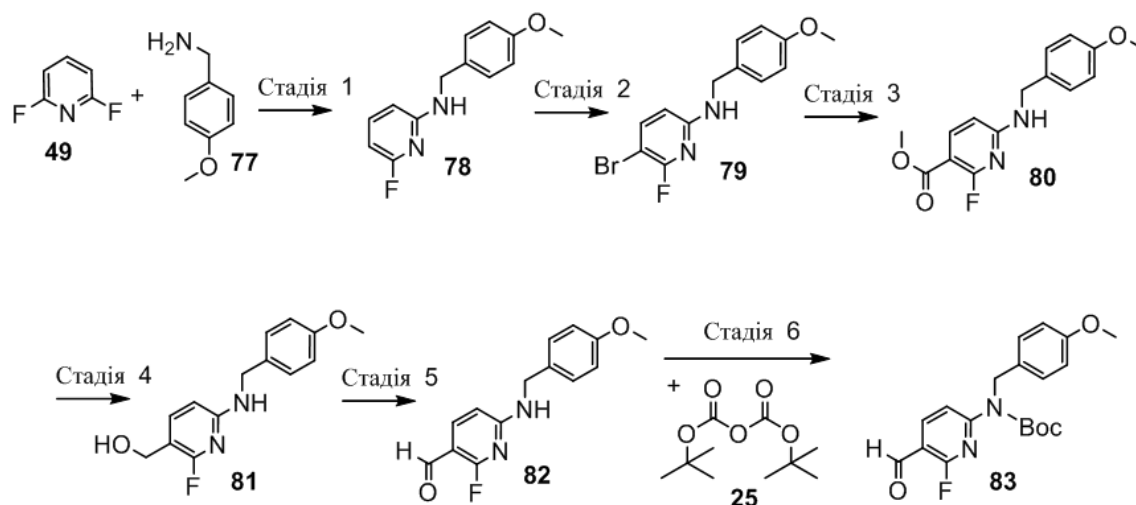
4-Хлор-2-[(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]тіазол-5-карбальдегід (75, 1,2 г, 3,7 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонат (25, 0,98 г, 4,5 ммоль), 4-диметиламінопіридин (0,09 г, 0,7 ммоль) та N,N-діізопропілетиламін (0,96 г, 7,5 ммоль) змішували в 170 мл дихлорметану та перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш виливали в льодяну воду, екстрагували в дихлорметані, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи розчином етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (76, 1,5 г, 95 %).

Додаткові альдегіди отримували аналогічно способу згідно Схемі 10h, як показано нижче в таблиці, де реагенти Стадії 1 та Стадії 2 представлені у стовпчиках 1 та 2, відповідно, а отримувані Вос-захиснені альдегіди представлені у стовпчику 3. Умови проведення реакції аналогічні умовам, описаним на Схемі 10h, та можуть незначно змінюватися на кожній стадії, наприклад, будь-які розчинники, реагенти, час проведення реакції, температуру, умови обробки або інші реакційні параметри можна змінювати із застосуванням альтернативних розчинників, реагентів, часу проведення реакції, температури умов обробки та т.д., які легко доступні спеціалістам в даній галузі. Сполуки, представлені в наступній таблиці, характеризували шляхом 1H та ^{13}C ЯМР спектроскопії, а також мас-спектрометрії.

Стадія 1	Стадія 2	Кінцевий альдегід

Трет-бутиловий ефір (6-фтор-5-формілпіридин-2-іл)-(4-метоксибензил)карбамінової кислоти 83 отримували у шість стадій 2,6-дифторпіридину 49, як показано на Схемі 10і.

Схема 10i



5 Стадія 1 – Одержання (6-фторпіридин-2-іл)-(4-метоксибензил)аміну (78):

До 2,6-дифторпіридину (49, 100 г, 869 ммоль) в 500 мл N-метилпіролідінону додавали 4-метоксибензиламін (77, 136 мл, 1,043 моль) та N,N-діізопропілетиламін (304 мл, 1,738 моль). Реакційну суміш перемішували при 90 °С впродовж ночі, потім виливали в 8 л води. Осад, який збирали шляхом фільтрування та промивали водою, потім поміщали в етилацетат та промивали водою. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину розтирали з гептаном та збирали шляхом фільтрування з одержанням цільової сполуки (78, 151 г, 650 ммоль, вихід 74,8 %).

Стадія 2 – Одержання (5-бром-6-фторпіридин-2-іл)-(4-метоксибензил)аміну (79):

До (6-фторпіридин-2-іл)-(4-метоксибензил)аміну (78, 151 г, 650 ммоль) в 4 л ацетонітрилу в атмосфері азоту додавали N-бромсукцинімід (116 г, 650 ммоль) частинами. Після проведення реакції впродовж 2 годин розчинник видаляли у вакуумі, залишок поміщали в етилацетат, потім виливали в водний тіосульфат натрію. Органічний шар промивали теплою водою, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину кристалізували з гептану з одержанням цільової сполуки (79, 172 г, 553 ммоль, вихід 85 %).

Стадія 3 – Одержання метилового ефіру 2-фтор-6-(4-метоксибензиламіно)нікотинової кислоти (80):

До (5-бром-6-фторпіридин-2-іл)-(4-метоксибензил)аміну (79, 85 г, 273 ммоль) в 1,5 л метанолу в 2л колбі Пара додавали триетиламін (77 мл, 546 ммоль) та [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) (5,80 г, 7,10 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 100 °С та 100 psi монооксиду вуглецю впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували та фільтрували через целіт, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину розчиняли в дихлорметані та пропускали через пробку з силікагелем, елюючи етилацетатом. Розчинник видаляли у вакуумі з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини персикового кольору (80, 70 г, 241 ммоль, вихід 88 %).

Стадія 4 – Одержання [2-фтор-6-(4-метоксибензиламіно)піридин-3-іл]метанолу (81):

До метилового ефіру 2-фтор-6-(4-метоксибензиламіно)нікотинової кислоти (80, 70 г, 241 ммоль) в 350 мл тетрагідрофурану додавали алюмогідрид літію (362 мл, 1М в тетрагідрофурані, 362 ммоль) по краплям при охолодженні. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин, потім реакцію гасили шляхом послідовного додавання по краплям 14 мл води, 14 мл 15 % водного гідроксиду натрію та 42 мл води. Метил-трет-бутиловий ефір (500 мл) додавали та тверді речовини видаляли шляхом фільтрування. Фільтрат концентрували у вакуумі, отриману тверду речовину розчиняли в дихлорметані, пропускали через пробку з силікагелем та елювали 50-100 % розчинами етилацетату в гептані. Розчинник видаляли у вакуумі з одержанням цільової сполуки у вигляді білуватої твердої речовини (81, 63 г, 240 ммоль, вихід 100 %).

Стадія 5 – Одержання 2-фтор-6-(4-метоксибензиламіно)піридин-3-карбальдегіду (82):

До [2-фтор-6-(4-метоксибензиламіно)піридин-3-іл]метанолу (81, 63 г, 240 ммоль) в 1,25 л етилацетату додавали оксид марганцю (IV) (210 г, 2,416 моль). Реакційну суміш перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі, потім фільтрували через целіт, целіт промивали

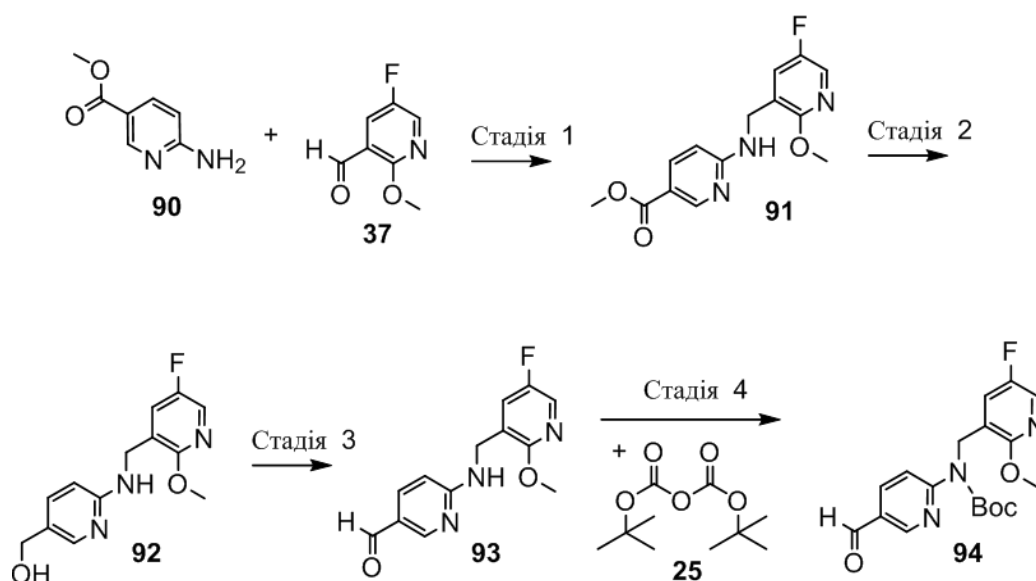
етилацетатом. Об'єднані фільтрати концентрували у вакуумі, отриману тверду речовину розтирали з гептаном та збирали шляхом фільтрування з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (82, 62 г, 238 ммоль, вихід 99 %).

Стадія 6 – Одержання трет-бутилового ефіру (6-фтор-5-формілпіридин-2-іл)-(4-метоксибензил)карбамінової кислоти (83):

2-фтор-6-(4-метоксибензиламіно)піридин-3-карбальдегід (82, 62 г, 238 ммоль), 600 мл трет-бутилового спирту, ди-трет-бутилдикarbonат (25, 83 мл, 357 ммоль) та диметиламінопіридин (2,91 г, 23,82 ммоль) змішували у круглодонній колбі. Реакційну суміш перемішували при 30 °C впродовж ночі, потім концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 0-20 % розчинами етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували, розчинники видаляли у вакуумі з одержанням цільової сполуки (83, 54 г, 150 ммоль, вихід 62,9 %).

Трет-бутиловий ефір (5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-(5-формілпіридин-2-іл)карбамінової кислоти 94 отримували у чотири стадії з метилового ефіру 6-амінонікотинової кислоти 90 та 5-фтор-2-метоксипіридин-3-карбальдегіду 37, як показано на Схемі 10k.

Схема 10k



Стадія 1 – Одержання метилового ефіру 6-[(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]нікотинової кислоти

У круглодонній колбі метиловий ефір 6-амінонікотинової кислоти (90, 0,678 г, 4,46 ммоль) змішували з 5-фтор-2-метоксипіридин-3-карбальдегідом (37, 0,532 г, 3,43 ммоль), 10,6 мл ацетонітрилу, трифтороцтовою кислотою (1,32 мл, 17,1 ммоль) та триетилсиланом (3,29 мл, 20,6 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 3 годин, потім виливали у воду та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом та гексаном. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки (91, 832 мг). MS MS (IEP) $[M+H]^+ = 292,4$.

Стадія 2 – Одержання {6-[(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-іл}метанолу (92):

До метилового ефіру 6-[(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]нікотинової кислоти (91, 0,825 г, 2,83 ммоль) в 11 мл тетрагідрофурану додавали тетрагідроалюмінат літію (5,66 мл, 1,0M в тетрагідрофурані, 5,66 ммоль) при -40 °C в атмосфері азоту. Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури та перемішували впродовж ночі. Реакційну суміш виливали в 1M водний гідроксид натрію, потім нейтралізували 1M водною хлороводневою кислотою. Тверді речовини відфільтровували через целіт, целіт промивали етилацетатом та тетрагідрофураном. Виділений водний шар екстрагували в етилацетаті, всі органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином, потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом та гексаном. Відповідні фракції

об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки (92, 357 мг). МС (ІЕР) $[M+H]^+ = 264,4$.

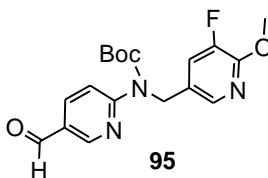
Стадія 3 – Одержання 6-[(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-карбальдегіду (93):

До 6-[(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметанолу (92, 0,353 г, 1,34 ммоль), розчиненого в 8 мл тетрагідрофурану, додавали перйодинан Десс-Мартіна (0,626 г, 1,47 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш виливали в насичений водний тіосульфід натрію, водний шар екстрагували в етилацетаті. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом та гексаном. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки. МС (ІЕР) $[M+H]^+ = 262,3$.

Стадія 4 – Одержання трет-бутилового ефіру (5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-(5-формілпіридин-2-іл)карбамінової кислоти (94):

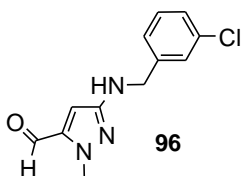
До 6-[(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-карбальдегіду (93, 0,310 г, 1,19 ммоль), розчиненого у 4,72 мл тетрагідрофурану, додавали 4-диметиламінопіридин (14,5 мг, 0,119 ммоль), потім ди-трет-бутилдикарбонат (25, 0,285 г, 1,30 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, потім концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом та гексаном. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки (94, 301 мг).

Трет-бутиловий ефір (5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-(5-формілпіридин-2-іл)карбамінової кислоти 95



отримували аналогічно способу згідно Схемі 10k шляхом заміни 5-фтор-2-метоксипіридин-3-карбальдегіду 37 на 5-фтор-6-метоксипіридин-3-карбальдегід на стадії 1.

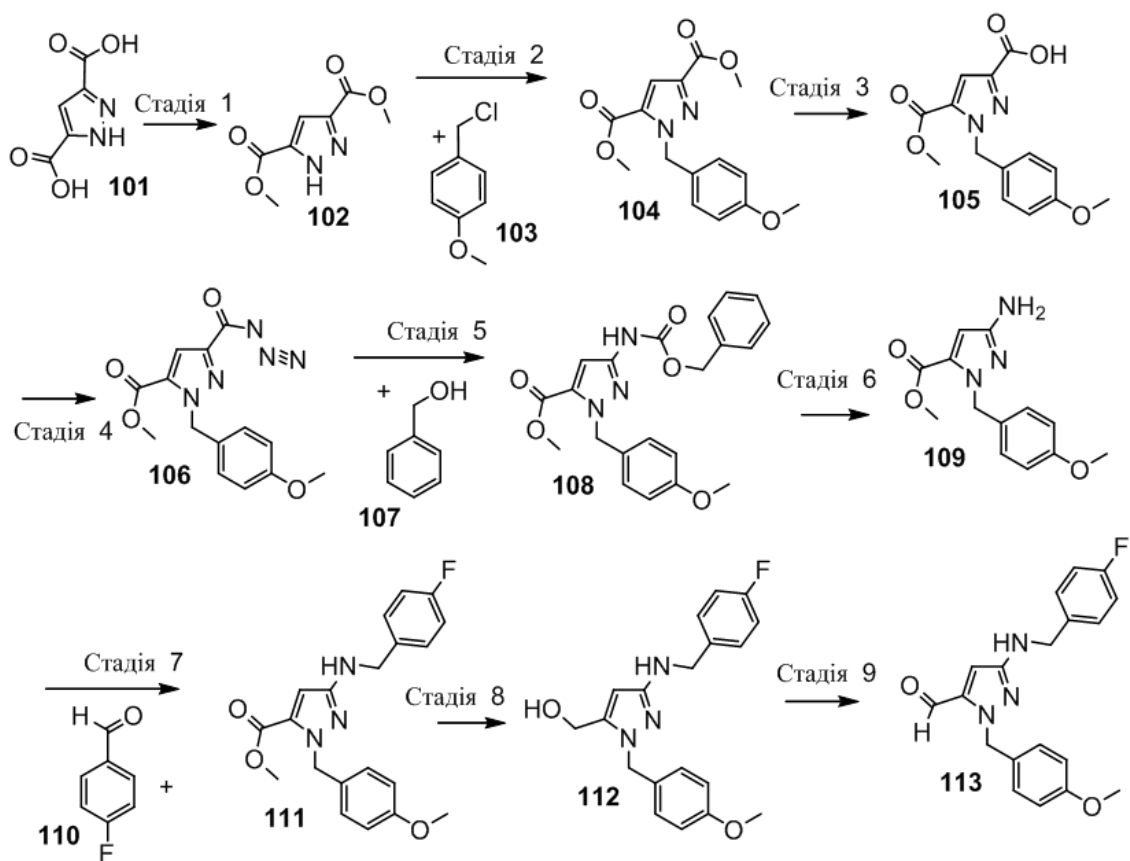
5-(3-Хлорбензиламіно)-2-метил-2Н-піразол-3-карбальдегід 96



отримували аналогічно способу стадій 1-2 Схеми 10k та стадії 3 Схеми 10i, де метиловий ефір 6-амінонікотинової кислоти 90 заміняли на метиловий ефір 5-аміно-2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти, а 5-фтор-2-метоксипіридин-3-карбальдегід 37 заміняли на 3-хлорбензальдегід на стадії 1.

5-(4-фторбензиламіно)-2-(4-метоксибензил)-2Н-піразол-3-карбальдегід 113 отримували в дев'ять стадій з 1Н-піразол-3,5-дикарбонової кислоти 101, як показано на Схемі 10n.

Стадія 10n



5 Стадія 1 – Одержання диметилового ефіру 1Н-піразол-3,5-дикарбонової кислоти (102):

У круглодонній колбі гідрат 1Н-піразол-3,5-дикарбонової кислоти (101, 21,1 г, 121 ммоль) змішували з 350 мл метанолу та додавали 10 мл хлороводневої кислоти. Реакційну суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником впродовж ночі та при кімнатній температурі на наступний день. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, тверду речовину промивали етилацетатом та гексаном з одержанням цільової сполуки. МС (ІЕР) $[M+H]^+ = 185$.

10 Стадія 2 – Одержання диметилового ефіру 1-(4-метоксибензил)-1Н-піразол-3,5-дикарбонової кислоти (104):

У круглодонній колбі диметильовий ефір 1Н-піразол-3,5-дикарбонової кислоти (102, 15,0 г, 81,4 ммоль) змішували з 1500 мл ацетону та карбонатом калію (15 г, 110 ммоль). 1-хлорметил-4-метоксибензол (103, 10,0 мл, 73,8 ммоль) додавали та реакційну суміш перемішували при 60 °С впродовж ночі. Суміш розділяли в дві колби та продовжували перемішування протягом 5 годин. Реакційні суміші концентрували у вакуумі, тверді речовини промивали холодною водою та сушили у вакуумі з одержанням цільової сполуки (104, 20,48 г). Аналіз ^1H ЯМР підтверджував структуру сполуки.

20 Стадія 3 – Одержання 5-метилового ефіру 1-(4-метоксибензил)-1Н-піразол-3,5-дикарбонової кислоти (105):

У круглодонній колбі диметильовий ефір 1-(4-метоксибензил)-1Н-піразол-3,5-дикарбонової кислоти (104, 28,5 г, 93,6 ммоль) змішували із 100 мл води та 20 мл 1,4-діоксану. Сірчану кислоту (5,5 мл, 100 ммоль) та 2,0 мл води додавали та реакційну суміш перемішували впродовж 2 днів при 60-70 °С. Реакційну суміш концентрували у вакуумі до утворення осаду. Тверду речовину збирали шляхом фільтрування та промивали холодною водою декілька разів з одержанням цільової сполуки. Аналіз ^1H ЯМР підтверджував структуру сполуки.

Стадія 4 – Одержання метилового ефіру 5-азидокарбоніл-2-(4-метоксибензил)-2Н-піразол-3-карбонової кислоти (106):

30 У круглодонній колбі 5-метильовий ефір 1-(4-метоксибензил)-1Н-піразол-3,5-дикарбонової кислоти (105, 5,48 г, 18,9 ммоль) змішували з 20 мл толуолу та тіонілхлоридом (6 мл, 80 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 40 хвилин, потім концентрували 2х в толуолі, отриману тверду речовину сушили у вакуумі, потім розчиняли в

30,0 мл ацетону та додавали азид натрію (3,8 г, 58 ммоль) в 10,0 мл води та перемішували впродовж 1 хвилини. Реакційну суміш виливали в 250 мл льодяної води та повільно перемішували. Отриманий осад збирали шляхом фільтрування та сушили у вакуумі з одержанням цільової сполуки.

5 Стадія 5 – Одержання метилового ефіру 5-бензилоксикарбоніламіно-2-(4-метоксибензил)-2Н-піразол-3-карбонової кислоти (108):

У круглодонній колбі метиловий ефір 5-азидокарбоніл-2-(4-метоксибензил)-2Н-піразол-3-карбонової кислоти (106, 5,6 г, 18,0 ммоль) змішували з 30 мл толуолу та додавали бензиловий спирт (107, 1,91 мл, 18,5 ммоль) та реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 1 години. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, отриману речовину промивали 2х метанолом з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини. Аналіз ^1H ЯМР підтверджував структуру сполуки.

Стадія 6 – Одержання метилового ефіру 5-аміно-2-(4-метоксибензил)-2Н-піразол-3-карбонової кислоти (109):

15 У круглодонній колбі метиловий ефір 5-бензилоксикарбоніламіно-2-(4-метоксибензил)-2Н-піразол-3-карбонової кислоти (108, 2,3 г, 5,8 ммоль) змішували з 30 мл метанолу та 10 мл тетрагідрофурану в атмосфері азоту та додавали 10 % паладій на підкладці вуглецю (0,23 г, 13,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню при 1 атмосфері впродовж 2 годин. Реакційну суміш фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки (109, 1,4 г).

20 Стадія 7 – Одержання метилового ефіру 5-(4-фторбензиламіно)-2-(4-метоксибензил)-2Н-піразол-3-карбонової кислоти (111):

У круглодонній колбі метиловий ефір 5-аміно-2-(4-метоксибензил)-2Н-піразол-3-карбонової кислоти (109, 1,4 г, 5,4 ммоль) змішували з 4-фторбензальдегідом (110, 0,565 мл, 5,36 ммоль), трифтороцтовою кислотою (2,06 мл, 26,8 ммоль), триетилсиланом (4,28 мл, 26,8 ммоль) та 50 мл ацетонітрилу. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин, потім концентрували у вакуумі, змішували з водним карбонатом калію та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок перекристалізовували з суміші етилацетату та гексану з одержанням цільової сполуки (111, 1,6 г). Аналіз ^1H ЯМР підтверджував структуру сполуки.

30 Стадія 8 – Одержання [5-(4-фторбензиламіно)-2-(4-метоксибензил)-2Н-піразол-3-іл]метанолу (112):

У круглодонній колбі метиловий ефір 5-(4-фторбензиламіно)-2-(4-метоксибензил)-2Н-піразол-3-карбонової кислоти (111, 1,6 г, 4,3 ммоль) змішували зі 100 мл тетрагідрофурану та охолоджували до $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Тетрагідроалюмінат літію (4,8 мл, 1,0М в тетрагідрофурані, 4,8 ммоль) додавали та реакційну суміш залишали нагріватися до $10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакцію гасили декагідратом сульфату натрію, потім перемішували впродовж 2 годин, фільтрували через целіт, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину промивали етилацетатом та гексаном, тверду речовину сушили з одержанням цільової сполуки. МС (ІЕР) $[\text{M}+\text{H}^+]^+ = 342,30$.

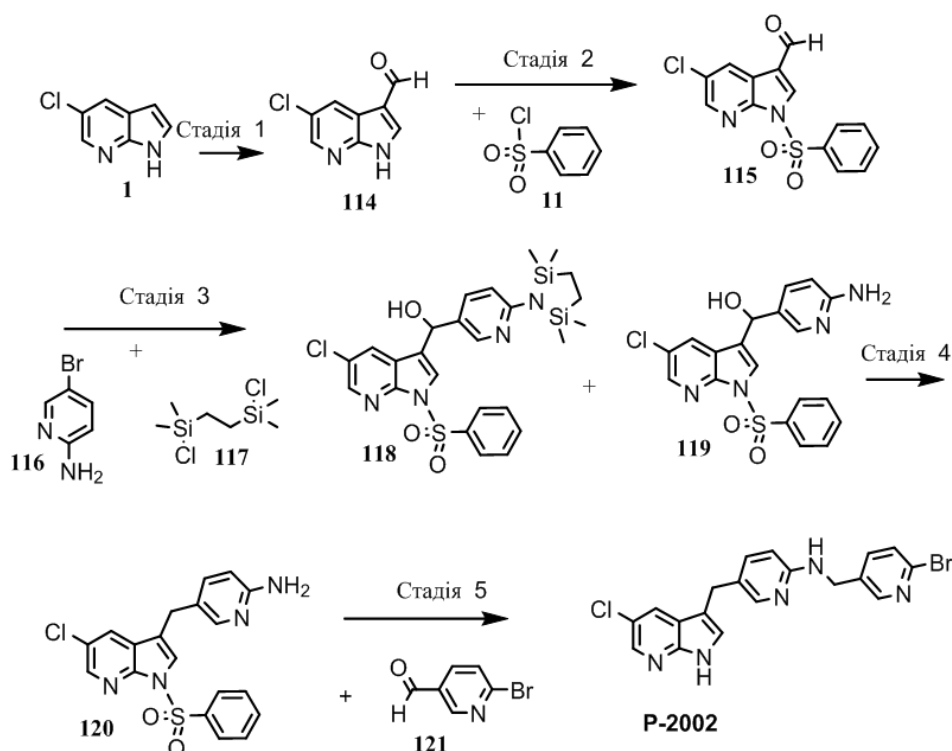
40 Стадія 9 – Одержання 5-(4-фторбензиламіно)-2-(4-метоксибензил)-2Н-піразол-3-карбальдегіду (113):

У круглодонній колбі [5-(4-фторбензиламіно)-2-(4-метоксибензил)-2Н-піразол-3-іл]метанол (112, 1,6 г, 4,2 ммоль) змішували з 300 мл дихлорметану та оксидом марганцю (IV) (0,61 г, 7,0 ммоль) та перемішували впродовж ночі в атмосфері азоту. Реакційну суміш фільтрували через целіт, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 10-100 % розчинами етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки (113, 1,4 г). Аналіз ^1H ЯМР підтверджував структуру сполуки.

50 Приклад 11: Синтез (6-бромпіридин-3-ілметил)-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну Р-2002.

(6-Бромпіридин-3-ілметил)-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін Р-2002 отримували в п'ять стадій з 5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину 1, як показано на Схемі 11.

Схема 11



5 Стадія 1 – Одержання 5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбальдегіду (114):

У круглодонній колбі 5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин (1, 10,0 г, 65,5 ммоль) змішували з гексаметилентетраміном (11,9 г, 85,2 ммоль), оцтовою кислотою (28,3 мл, 0,498 ммоль) та 56,7 мл води. Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж ночі, потім додавали 200 мл води. Через 30 хвилин тверду речовину збирали шляхом фільтрування та сушили з одержанням цільової сполуки (114, 7,0 г).

Стадія 2 – Одержання 1-бензолсульфоніл-5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбальдегіду (115):

До 5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбальдегіду (114, 3,60 г, 19,9 ммоль) в 100 мл дихлорметану додавали гідроксид калію (50 мл, 9М водний розчин, 0,45 моль), гідросульфат тетрабутиламонію (400 мг, 1,0 ммоль) та бензолсульфонілхлорид (11, 2,9 мл, 23,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин, потім виливали в воду та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину промивали етилацетатом з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (115, 2,3 г).

Стадія 3 – Одержання (1-бензолсульфоніл-5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-[6-(2,2,5,5-тетраметил[1,2,5]азадисилолідін-1-іл)піридин-3-іл]метанолу (118) та (6-амінопіридин-3-іл)-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)метанолу (119):

У круглодонній колбі 2-аміно-5-бромпіридин (116, 3,10 г, 17,9 ммоль) змішували з 80,0 мл тетрагідрофурану в атмосфері азоту при -78°C та повільно додавали н-бутиллітій (7,10 мл, 2,50М в гексані, 17,8 ммоль). Через 30 хвилин 1,2-біс(хлордиметилсиланіл)етан (117, 3,90 г, 18,1 ммоль) в 20 мл тетрагідрофурану повільно додавали та реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури впродовж години. Реакційну суміш охолоджували до -78°C та додатково додавали н-бутиллітій (7,10 мл, 2,50М в гексані, 17,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин при -78°C та залишали нагріватися до кімнатної температури впродовж години. Реакційну суміш охолоджували до -78°C та додатково повільно додавали н-бутиллітій (7,50 мл, 2,50М в гексані, 18,8 ммоль). Через 1 годину 1-бензолсульфоніл-5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбальдегід (115, 1,90 г, 5,92 ммоль) в 30 мл тетрагідрофурану додавали та реакційну суміш перемішували при -78°C впродовж 2 годин, потім залишали нагріватися до кімнатної температури впродовж 1 години. Реакційну суміш виливали у воду, екстрагували в етилацетаті, органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, а фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 2-20 % розчинами метанолу в дихлорметані, з

одержанням суміші сполук (118, 1,7 г) та (119, 1,25 г). МС (ІЕР) $[M+H]^+$ = 554,4 для 118 та $[M-H]^-$ = 415,2 для 119.

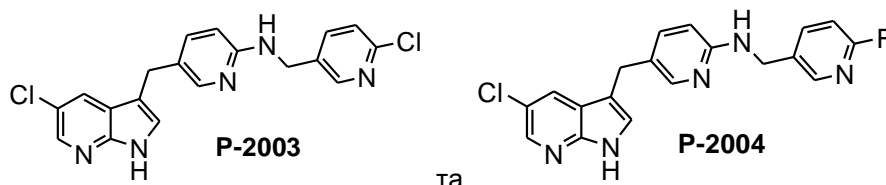
Стадія 4 – Одержання 5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіну (120):

До (1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-[6-(2,2,5,5-тетраметил[1,2,5]азадисилолідін-1-іл)піридин-3-іл]метанола та (6-амінопіридин-3-іл)-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)метанола (118, 119, суміш 1,70/1,25 г, 2,41 ммоль) в 25,0 мл дихлорметану додавали триетилсилан (3,00 мл, 18,8 ммоль) та трифтороцтову кислоту (1,50 мл, 19,5 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, змішували з водним карбонатом калію та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 20-100 % розчинами етилацетату в гексані, з одержанням цільової сполуки (120, 0,70 г).

Стадія 5 – Одержання (6-бромпіридин-3-ілметил)-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2002):

До 5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіну (120, 80,0 мг, 0,200 ммоль) в 2,00 мл етанолу та 0,10 мл оцтової кислоти додавали 6-бромпіридин-3-карбальдегід (121, 100,0 мг, 0,538 ммоль) та ціаноборгідрид на підкладці оксиду кремнію (0,50 г, 1,21 ммоль/г). Реакційну суміш нагрівали при 110 °С впродовж 25 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Гідроксид натрію (2,0 мл, 6,0М водний розчин) додавали та реакційну суміш нагрівали при 100 °С впродовж 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі, потім виливали в водний хлорид амонію та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар відділяли, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 20 % розчином етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували, розчинник видаляли у вакуумі з одержанням цільової сполуки (P-2002, 26,6 мг). МС (ІЕР) $[M+H]^+$ = 427,7, 429,7.

(6-хлорпіридин-3-ілметил)-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін P-2003 та [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-фторпіридин-3-ілметил)амін P-2004

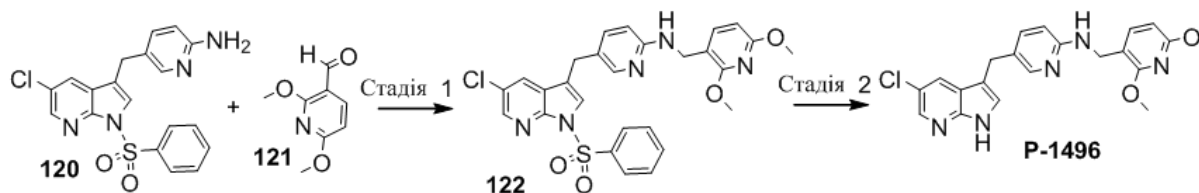


отримували аналогічно способу згідно Схеми 11 шляхом заміни 6-бромпіридин-3-карбальдегіду 121 на 6-хлорпіридин-3-карбальдегід та 6-фторпіридин-3-карбальдегід, відповідно. МС (ІЕР) $[M+H]^+$ = 383,9, 385,9 (P-2003) та 367,9, 368,9 (P-2004).

Приклад 12: Синтез [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2,6-диметоксипіридин-3-ілметил)аміну P-1496.

[5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2,6-диметоксипіридин-3-ілметил)амін P-1496 отримували у дві стадії з 5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіну 120 та 2,6-диметоксипіридин-3-карбальдегіду 121, як показано на Схемі 12.

Схема 12



Стадія 1 – Одержання [5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2,6-диметоксипіридин-3-ілметил)аміну (122):

До 5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіну (120, 60,0 мг, 0,150 ммоль) в 2,0 мл етанолу та 0,1 мл оцтової кислоти додавали 2,6-диметоксипіридин-3-карбальдегід (121, 120 мг, 0,75 ммоль) та ціаноборгідрид на підкладці оксиду кремнію (0,40 г, 0,484 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 100 °С впродовж 18 хвилин

в мікрохвильовому реакторі при 300 Ватт, потім виливали у водний карбонат калію та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 20 % розчином етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки (122, 60 мг).

Стадія 2 – Одержання [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2,6-диметоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-1496):

До [5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2,6-диметоксипіридин-3-ілметил)аміну (122, 60 мг, 0,11 ммоль) в 10,0 мл метанолу додавали гідроксид калію (0,20 г, 3,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60 °С впродовж 4 годин, потім виливали в воду та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 20-100 % розчинами етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки (P-1496, 26,1 мг). МС (ІЕР) $[M+H]^+ = 410,0$.

Додаткові сполуки отримували згідно способу по Схемі 12, можливо змінюючи умови, наприклад, будь-які розчинники, час проведення реакції, реагенти, температуру, умови обробки або інші реакційні параметри, можна змінювати із застосуванням альтернативних розчинників, реагентів, часу проведення реакції, температури, умов обробки та т.д., які легкодоступні спеціалістам в даній галузі. Наприклад, без обмежень тригідрат фториду тетрабутиламонію застосовують замість гідроксиду калію на стадії 2. Сполуки отримували з можливою заміною 2,6-диметоксипіридин-3-карбальдегіду 121 на підходящий альдегід та можливою заміною 5-(1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіну 120 на підходящий 1-бензолсульфонілзахищений 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин. Представлені нижче сполуки отримували за допомогою зазначеного способу. Сполуки, представлені нижче в таблиці, характеризували шляхом 1H та ^{13}C ЯМР спектроскопії, а також мас-спектрометрії.

(6-хлорпіридин-3-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-1498),

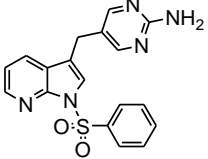
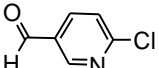
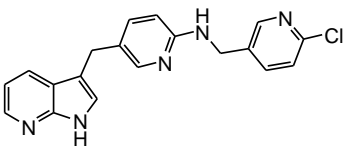
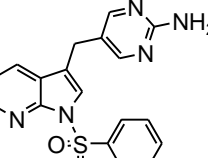
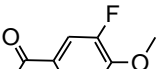
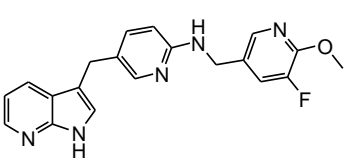
(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-1502),

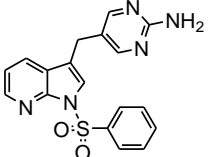
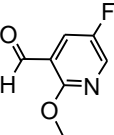
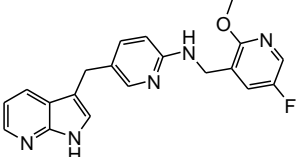
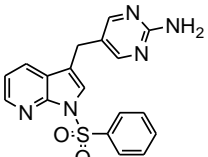
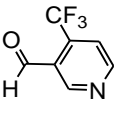
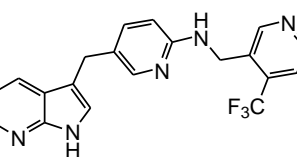
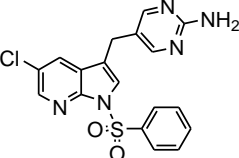
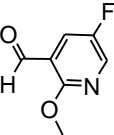
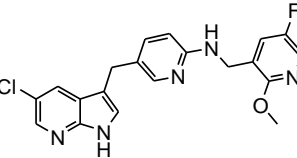
(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-1503),

[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-1504) та

[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-1505).

В наступній таблиці представлені 1-бензолсульфонілзахищений 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (стовпчик 2) та альдегід (стовпчик 3), застосовні на стадії 1 для одержання цільової сполуки (стовпчик 4). Номер сполуки представлений у стовпчику 1, виміряна маса представлена у стовпчику 5.

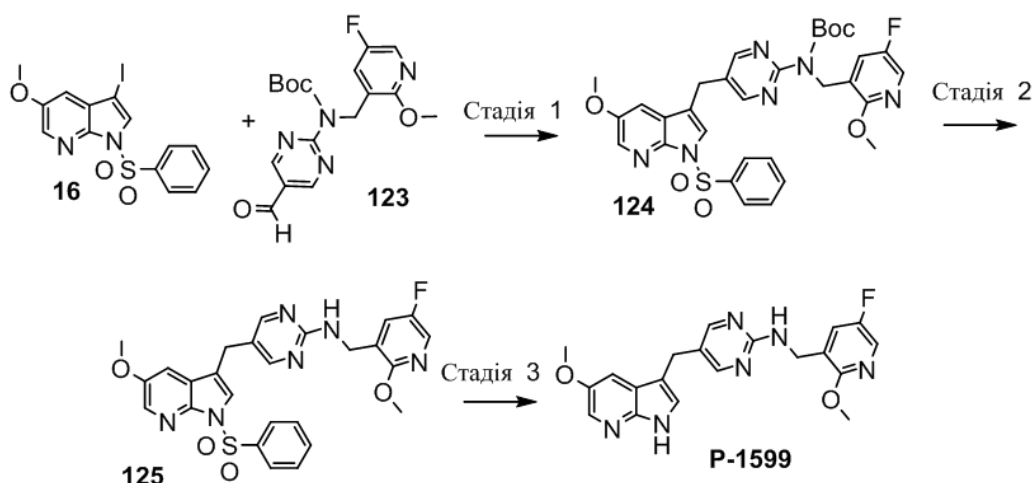
№ спол.	1Н-піроло[2,3- <i>b</i>]піридин	Структура альдегіду	Структура сполуки	МС (ІЕР) $[M+H]^+$
P-1498				
P-1502				

P-1503				
P-1504				
P-1505				

Приклад 13: Синтез (5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну P-1599.

(5-Фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін P-1599 отримували в три стадії з 1-бензолсульфоніл-3-йод-5-метокси-1Н-піроло[2,3-b]піридину 16 та трет-бутилового ефіру (5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-(5-формілпіридин-2-іл)карбамінової кислоти 123, як показано на Схемі 13.

Схема 13



Стадія 1 – Одержання трет-бутилового ефіру {5-[(1-бензолсульфоніл-5-метокси-1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)гідроксиметил]піримідин-2-іл}-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)карбамінової кислоти (124):

До розчину 1-бензолсульфоніл-3-йод-5-метокси-1Н-піроло[2,3-b]піридину (16, 1 екв.) в 4,0 мл тетрагідрофурани повільно додавали хлорид ізопропілмагнію (2,0М в тетрагідрофурани, 1 екв.) при -50 °С. Реакційну суміш залишали нагріватися до 5 °С впродовж 70 хвилин, потім охолоджували до -45 °С та додавали трет-бутиловий ефір (5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-(5-формілпіридин-2-іл)карбамінової кислоти (123, 0,78 екв.) в 2,0 мл тетрагідрофурани. Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури впродовж 1 години, потім виливали у водний хлорид амонію та екстрагували в діетиловому ефірі. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 20-100 % розчинами етилацетату в гексані. Відповідні фракції збирали та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки.

Стадія 2 – Одержання [5-(1-бензолсульфоніл-5-метокси-1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (125):

До трет-бутилового ефіру {5-[(1-бензолсульфоніл-5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)гідроксиметил]піримідин-2-іл}-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)карбамінової кислоти (124, 1 екв.) в 10,0 мл ацетонітрилу додавали триетилсилан (15,6 екв.) та трифтороцтову кислоту (16,9 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 80 °С впродовж 2 годин, потім виливали в водний карбонат калію та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 3 – Одержання (5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-1599):

До [5-(1-бензолсульфоніл-5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл}-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (125, 1 екв.) в 15,0 мл тетрагідрофурану додавали тригідрат фториду тетрабутиламонію (2 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, потім виливали в воду та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 20-100 % розчинами етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

Додаткові сполуки отримували згідно способу по Схемі 13, можливо змінюючи умови, наприклад, будь-які розчинники, час проведення реакції, реагенти, температуру, умови обробки або інші реакційні параметри можна змінювати із застосуванням альтернативних розчинників, реагентів, часу проведення реакції, температури, умов обробки та т.д., які легкодоступні спеціалістам в даній галузі. Сполуки отримували із застосуванням підходящого Вос-захищеного альдегіду замість трет-бутилового ефіру (5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-(5-формілпіримідин-2-іл)карбамінової кислоти 123 на стадії 1. Представлені нижче сполуки отримували за допомогою зазначеного способу. Сполуки, представлені нижче в таблиці, характеризували шляхом ¹H та ¹³C ЯМР спектроскопії, а також мас-спектрометрії.

(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-1600),

(5-фторпіридин-3-ілметил)-[5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-1601),

(6-хлорпіридин-3-ілметил)-[5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-1602),

[5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-1603),

(6-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-1604),

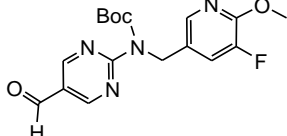
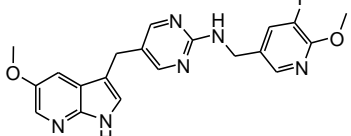
[5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-1605),

(2-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-1606),

5-[(5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)метил]-6-фтор-N-[(5-фтор-6-метокси-3-піридил)метил]піридин-2-амін (P-2203) та

3-[[2-фтор-6-[(5-фтор-6-метокси-3-піридил)метиламіно]-3-піридил]метил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрил (P-2204).

В наступній таблиці показаний альдегід (стовпчик 2), застосовний на стадії 1 для одержання цільової сполуки (стовпчик 3). Номер сполуки представлений у стовпчику 1, виміряна маса представлена у стовпчику 4.

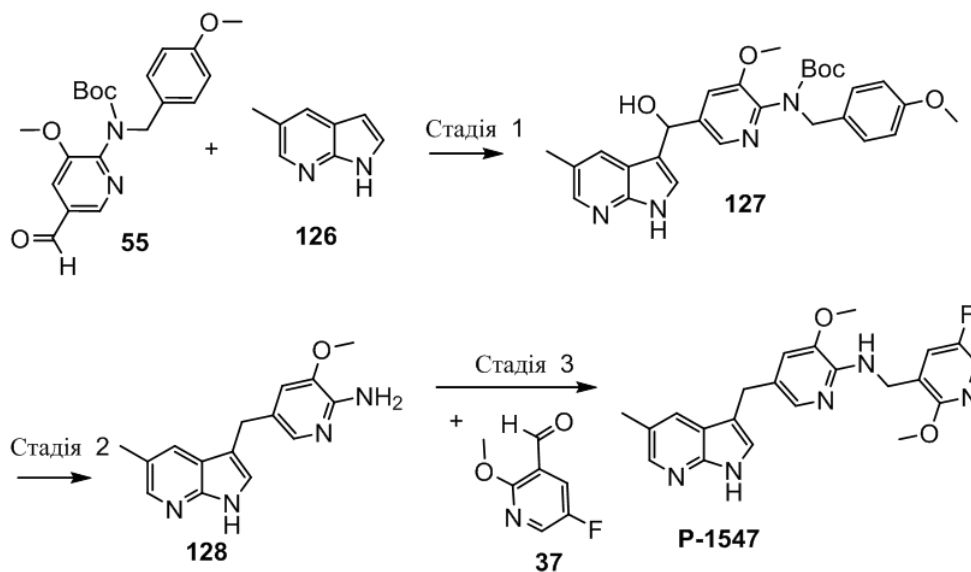
№ спол.	Альдегід	Структура сполуки	МС (ІЕР) [M+H ⁺] ⁺
P-1600			

P-1601			
P-1602			
P-1603			
P-1604			
P-1605			
P-1606			

Приклад 14: Синтез (5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[3-метокси-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну P-1547.

(5-Фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[3-метокси-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін P-1547 отримували в три стадії з трет-бутилового ефіру (5-форміл-3-метоксипіридин-2-іл)-(4-метоксибензил)карбаїнової кислоти 55 та 5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину 126, як показано на Схемі 14.

Схема 14



Стадія 1 – Одержання трет-бутилового ефіру {5-[гідрокси-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)метил]-3-метоксипіридин-2-іл}-(4-метоксибензил)карбамінової кислоти (127):

В пробірці 5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (126, 1 екв.) змішували з трет-бутиловим ефіром (5-форміл-3-метоксипіридин-2-іл)-(4-метоксибензил)карбамінової кислоти (55, 1,1 екв.), 5 мл метанолу та гідроксидом калію (3 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, потім додавали 1Н водну хлороводневу кислоту та суміш екстрагували в етилацетаті. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, потім сушили над сульфатом магнію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи метанолом та дихлорметаном. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки.

Стадія 2 – Одержання 3-метокси-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіну (128):

У круглодонній колбі трет-бутиловий ефір {5-[гідрокси-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)метил]-3-метоксипіридин-2-іл}-(4-метоксибензил)карбамінової кислоти (127, 1 екв.) змішували зі 100 мл ацетонітрилу, триетилсиланом (18 екв.) та трифтороцтовою кислотою (18 екв.). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 24 годин, потім концентрували у вакуумі. Отриману речовину розчиняли в 40 мл трифтороцтової кислоти та перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин, потім концентрували у вакуумі та змішували з водою та бікарбонатом натрію, потім екстрагували в етилацетаті. Органічний шар промивали бікарбонатом натрію, водою, сольовим розчином, потім сушили сульфатом магнію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом та гексаном. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки.

Стадія 3 – Одержання (5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[3-метокси-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-1547):

До 3-метокси-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіну (128, 1 екв.) в 2 мл ацетонітрилу додавали 5-фтор-2-метоксипіридин-3-карбальдегід (37, 1 екв.), триетилсилан (5 екв.) та трифтороцтову кислоту (6,9 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 80 °С впродовж 18 годин, потім концентрували у вакуумі, змішували з водним карбонатом калію та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, потім сушили над сульфатом магнію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом та гексаном. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки.

Додаткові сполуки отримували згідно способу по Схемі 14, можливо змінюючи умови, наприклад, будь-які розчинники, час проведення реакції, реагенти, температуру, умови обробки або інші реакційні параметри можна змінювати із застосуванням альтернативних розчинників, реагентів, часу проведення реакції, температури, умов обробки та т.д., які легкодоступні спеціалістам в даній галузі. Сполуки отримували із застосуванням підходящого альдегіду замість 5-фтор-2-метоксипіридин-3-карбальдегіду 37 на стадії 3. Представлені нижче сполуки отримували за допомогою зазначеного способу. Сполуки, представлені нижче в таблиці, характеризували шляхом ¹H та ¹³C ЯМР спектроскопії, а також мас-спектрометрії.

(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[3-метокси-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-1548),

(5-фторпіридин-3-ілметил)-[3-метокси-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-1549),

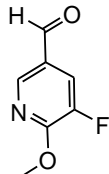
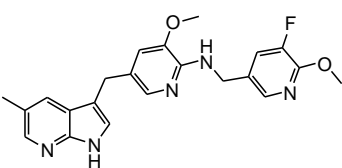
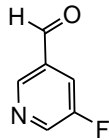
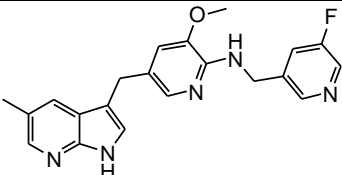
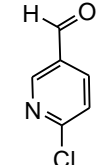
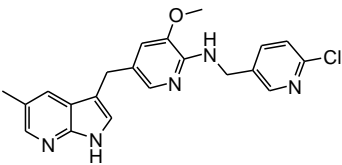
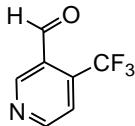
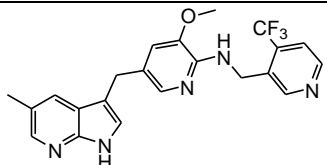
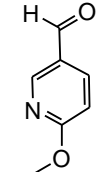
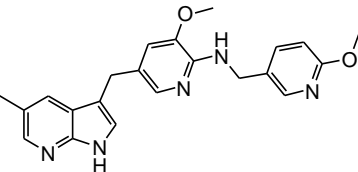
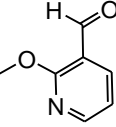
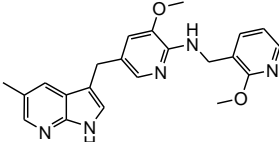
(6-хлорпіридин-3-ілметил)-[3-метокси-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-1550),

[3-метокси-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-1551),

[3-метокси-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-1552) та

[3-метокси-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-1553).

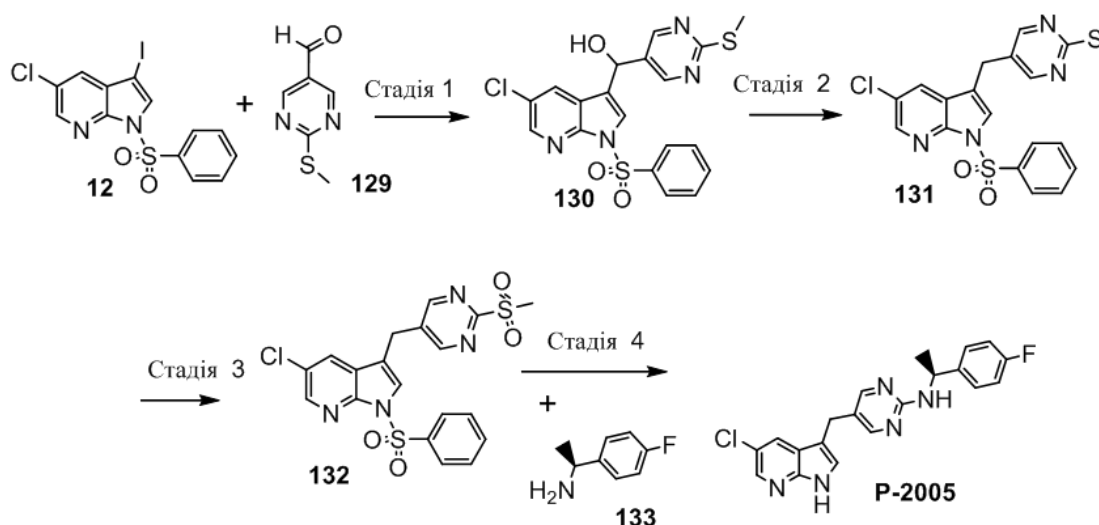
В наступній таблиці показаний альдегід (стовпчик 2), застосовний на стадії 3 для одержання цільової сполуки (стовпчик 3). Номер сполуки представлений у стовпчику 1, виміряна маса представлена у стовпчику 4.

№ сполук.	Альдегід	Сполука	МС (ІЕР) $[M+H]^+$
P-1548			
P-1549			
P-1550			
P-1551			
P-1552			
P-1553			

Приклад 15: Синтез [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-[(*S*)-1-(4-фторфеніл)етил]аміну Р-2005.

5 [5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-[(*S*)-1-(4-фторфеніл)-етил]амін Р-2005 отримували в 4 стадії з 1-бензолсульфоніл-5-хлор-3-йод-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину 12 та 2-метилсульфанілпіримідин-5-карбальдегіду 129, як показано на Схемі 15.

Схема 15



Стадія 1 – Одержання (1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-(2-метилсульфанілпіримідин-5-іл)метанолу (130):

До розчину 1-бензолсульфоніл-5-хлор-3-йод-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (12, 8,40 г, 20,1 ммоль) в 96,3 мл тетрагідрофурану при -40°C в атмосфері азоту повільно додавали хлорид ізопропілмагнію (10,1 мл, 2,0М в тетрагідрофурані, 20,3 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до 5°C впродовж 60 хвилин, потім охолоджували до -40°C , після чого додавали 2-метилсульфанілпіримідин-5-карбальдегід (129, 2,50 г, 16,2 ммоль) в 15,0 мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш залишали нагріватися до 10°C впродовж 2 годин, потім виливали в водний хлорид амонію та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 40-100 % розчинами етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували, розчинники видаляли у вакуумі з одержанням цільової сполуки у вигляді білуватої твердої речовини (130, 4,0 г). МС (ІЕР) $[M+H]^+ = 447,2$.

Стадія 2 – Одержання 1-бензолсульфоніл-5-хлор-3-(2-метилсульфанілпіримідин-5-ілметил)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (131):

До (1-бензолсульфоніл-5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-(2-метилсульфаніл-піримідин-5-іл)метанолу (130, 4,70 г, 10,5 ммоль) в 120,0 мл ацетонітрилу додавали триетилсилан (22,0 мл, 138 ммоль) та трифтороцтову кислоту (11,0 мл, 143 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80°C впродовж 3 годин, потім концентрували у вакуумі, змішували з водним карбонатом калію та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 20-100 % розчинами етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували та розчинники видаляли у вакуумі з одержанням цільової сполуки (131, 2,90 г).

Стадія 3 – Одержання 1-бензолсульфоніл-5-хлор-3-(2-метансульфонілпіримідин-5-ілметил)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (132):

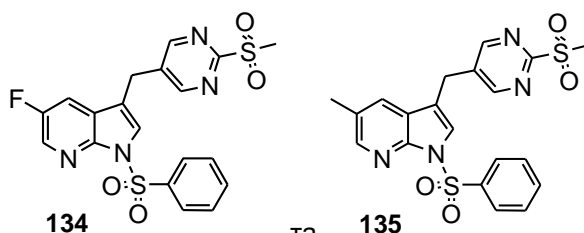
До 1-бензолсульфоніл-5-хлор-3-(2-метилсульфанілпіримідин-5-ілметил)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (131, 4,40 г, 10,2 ммоль) в 100,0 мл дихлорметану додавали мета-хлорпероксибензойну кислоту (макс. 77 %, 4,90 г, 21,9 ммоль) при 0°C . Реакційну суміш перемішували при 0°C впродовж 40 хвилин, потім виливали у воду та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 20 % розчином етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували та розчинники видаляли у вакуумі з одержанням цільової сполуки (132, 3,76 г). МС (ІЕР) $[M+H]^+ = 463,0$.

Стадія 4 – Одержання [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-[(*S*)-1-(4-фторфеніл)етил]аміну (P-2005):

В пробірці для мікрохвильового реактору 1-бензолсульфоніл-5-хлор-3-(2-метансульфонілпіримідин-5-ілметил)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (132, 12 мг, 0,026 ммоль) змішували з 600 мкл *N*-метилпіролідінону та (*S*)-1-(4-фторфеніл)етиламіном (133, 25,2 мг, 0,18

ммоль). Реакційну суміш опромінювали при 200 °С впродовж 40 хвилин в мікрохвильовому реакторі, потім додавали гідроксид калію (500 мкл, 4,00М у воді) та реакційну суміш опромінювали при 90 °С впродовж 10 хвилин в мікрохвильовому реакторі. Реакційну суміш нейтралізували шляхом додавання 120 мкл оцтової кислоти, розчинники видаляли у вакуумі, а отриману речовину розчиняли в 400 мкл диметилсульфоксиду для очищення шляхом ВЕРХ. Цільову сполуку очищали на колонці Phenomenex C18 (50 мм x 10 мм ВД), мобільна фаза А складалася з 0,1 % розчину трифтороцтової кислоти у воді, мобільна фаза В складалася з 0,1 % розчину трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі, режим 20-100 % В впродовж 16 хвилин з витратою 6 мл/хвилину. Відповідні фракції збирали, розчинники видаляли у вакуумі з одержанням цільової сполуки. МС (ІЕР) $[M+H]^+ = 381,9$.

1-Бензолсульфоніл-5-фтор-3-(2-метансульфонілпіримідин-5-ілметил)-1Н-піроло[2,3-b]піридин 134 та 1-бензолсульфоніл-3-(2-метансульфонілпіримідин-5-ілметил)-5-метил-1Н-піроло[2,3-b]піридин 135



отримували аналогічно згідно способів стадій 1-3 Схеми 15 шляхом заміни 1-бензолсульфоніл-5-хлор-3-йод-1Н-піроло[2,3-b]піридину 12 на 1-бензолсульфоніл-5-фтор-3-йод-1Н-піроло[2,3-b]піридин або 1-бензолсульфоніл-3-йод-5-метил-1Н-піроло[2,3-b]піридин, відповідно, на стадії 1. Ці сполуки застосовували згідно способу стадії 4 Схеми 15 для одержання додаткових сполук. В деяких випадках для 5-фторзаміщених сполук видалення бензолсульфонільної захисної групи проводили на додатковій стадії шляхом реакції з тригідратом фториду тетрабутиламонію в тетрагідрофурані.

Додаткові сполуки отримували згідно способу стадії 4 Схеми 15, можливо змінюючи умови, наприклад, будь-які розчинники, час проведення реакції, реагенти, температуру, умови обробки або інші реакційні параметри можна змінювати із застосуванням альтернативних розчинників, реагентів, часу проведення реакції, температури, умов обробки та т.д., які легкодоступні спеціалістам в даній галузі. Сполуки отримували шляхом заміни (S)-1-(4-фторфеніл)етиламіну 133 на підходящий амін та можливої заміни 1-бензолсульфоніл-5-хлор-3-(2-метансульфонілпіримідин-5-ілметил)-1Н-піроло[2,3-b]піридину 132 на 1-бензолсульфоніл-5-фтор-3-(2-метансульфонілпіримідин-5-ілметил)-1Н-піроло[2,3-b]піридин 134 або 1-бензолсульфоніл-3-(2-метансульфонілпіримідин-5-ілметил)-5-метил-1Н-піроло[2,3-b]піридин 135. Представлені нижче сполуки отримували за допомогою зазначеного способу. Сполуки, представлені нижче в таблиці, характеризували шляхом ^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопії, а також мас-спектрометрії.

(3-хлор-4-метилбензил)-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-2007),

[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(3,4-дифторбензил)амін (P-2008),

[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(3-фтор-5-трифторметилбензил)амін (P-2009),

[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(3-трифторметоксибензил)амін (P-2010),

[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(3-фтор-4-трифторметилбензил)амін (P-2011),

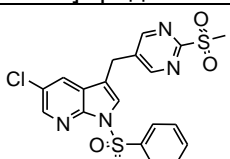
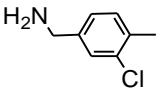
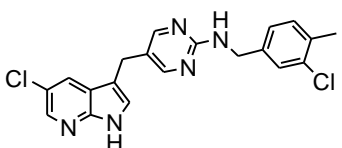
(4-хлорбензил)-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]метиламін (P-2012),

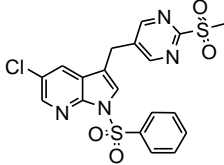
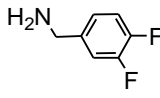
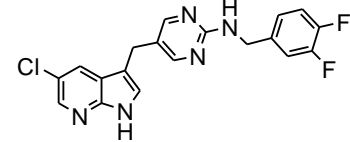
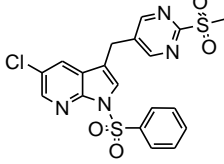
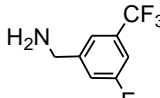
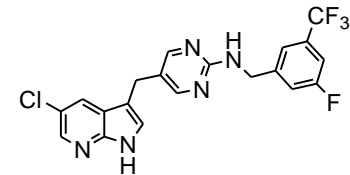
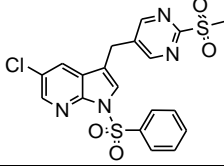
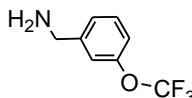
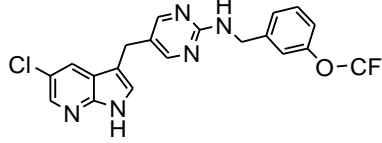
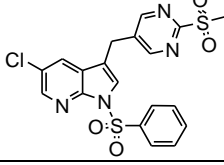
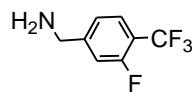
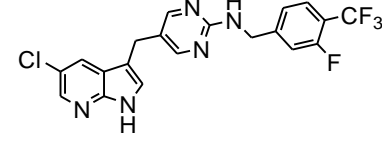
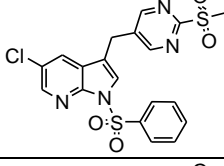
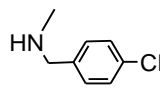
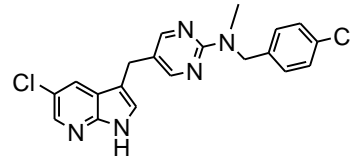
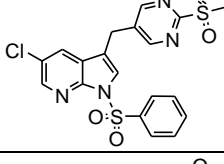
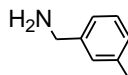
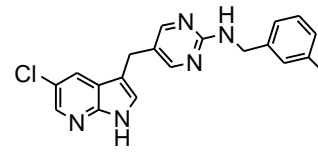
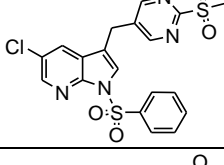
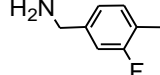
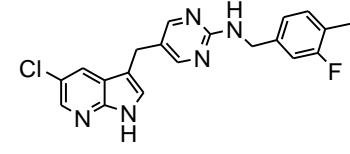
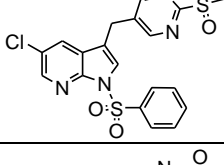
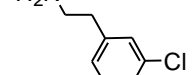
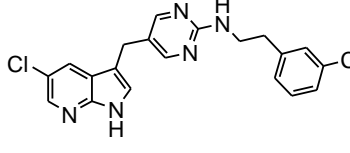
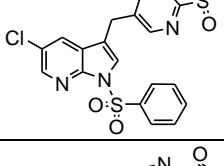
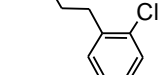
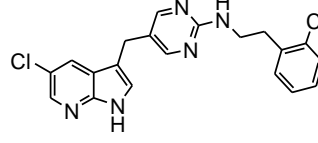
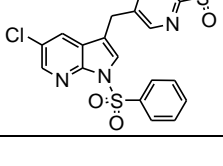
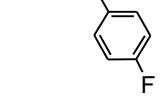
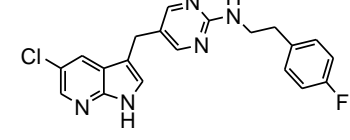
[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(3-метилбензил)амін (P-2013),

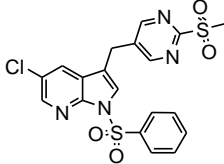
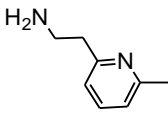
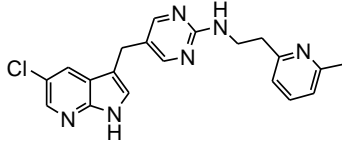
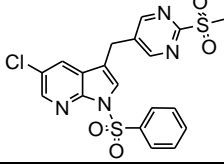
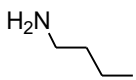
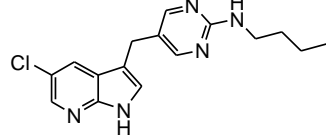
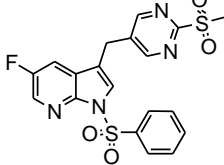
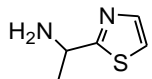
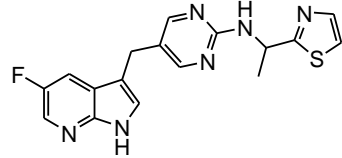
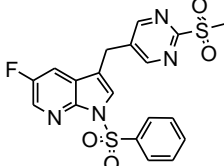
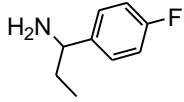
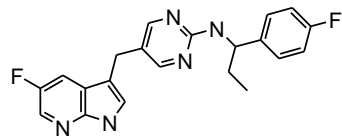
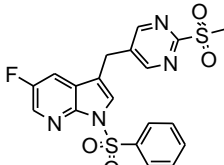
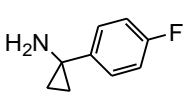
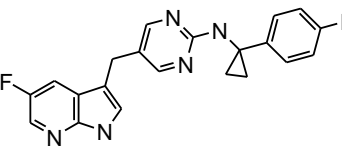
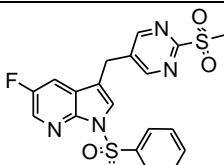
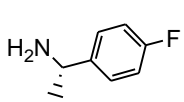
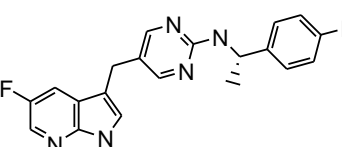
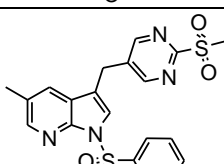
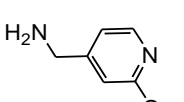
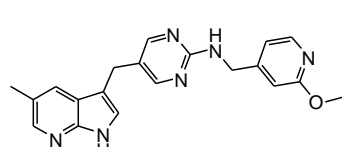
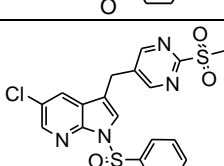
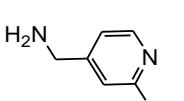
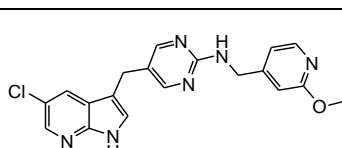
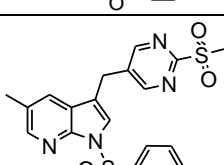
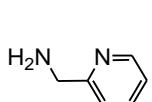
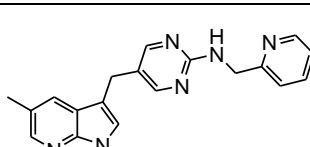
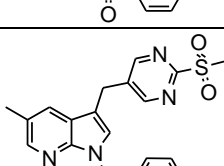
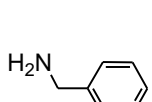
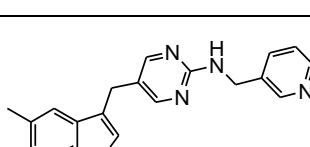
[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(3-фтор-4-метилбензил)амін (P-2014),

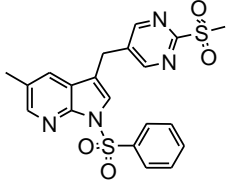
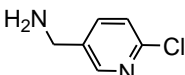
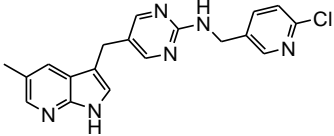
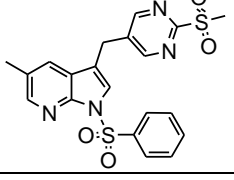
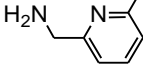
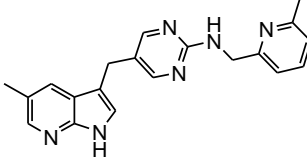
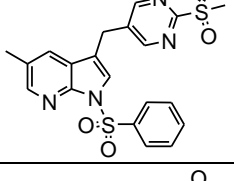
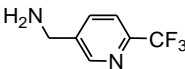
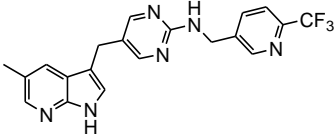
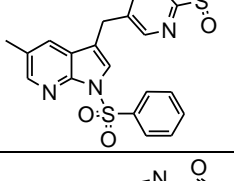
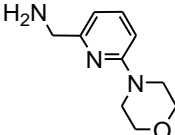
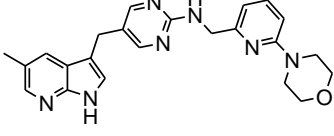
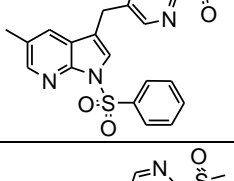
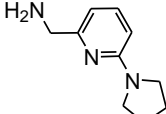
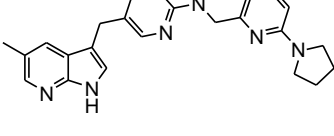
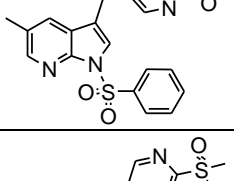
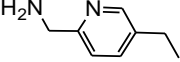
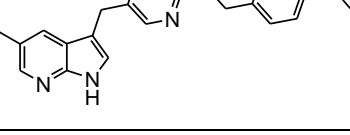
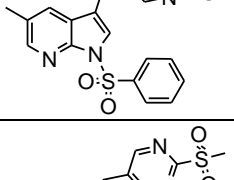
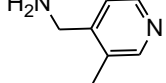
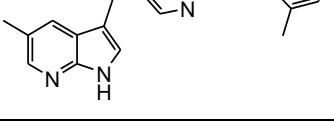
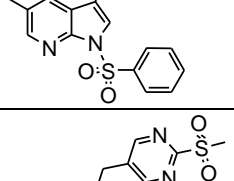
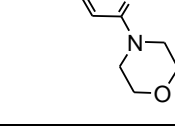

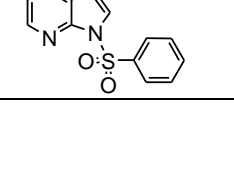
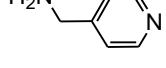
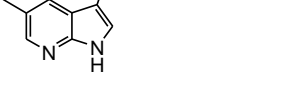
[2-(3-хлорфеніл)етил]-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-2015),

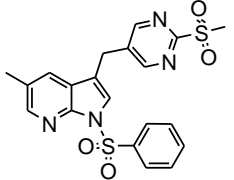
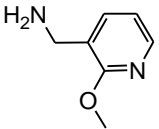
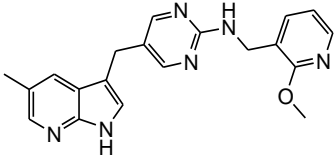
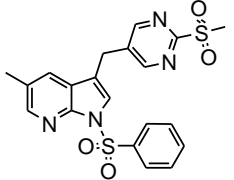
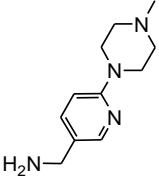
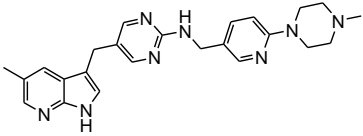
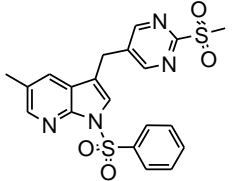
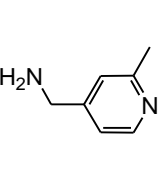
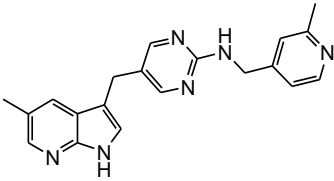
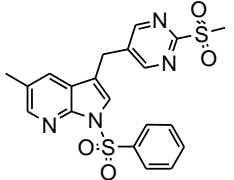
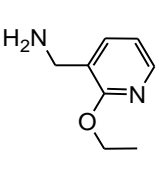
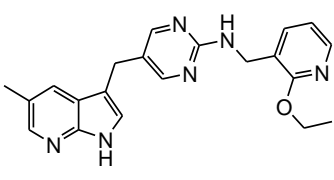
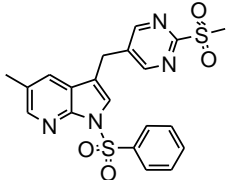
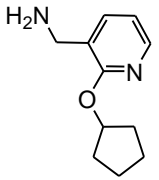
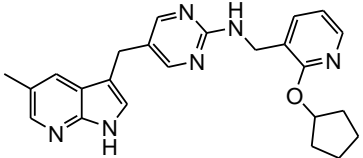
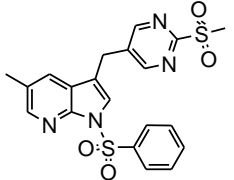
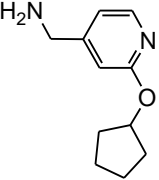
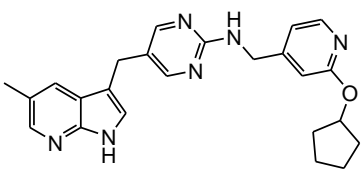
[2-(2-хлорфеніл)етил]-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-2020),
[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-[2-(4-фторфеніл)етил]амін (P-2021),
5 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-[2-(6-метилпіридин-2-іл)етил]амін (P-2022),
бутил-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-2026),
[5-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(1-тіазол-2-ілетил)амін (P-2039),
[1-(4-фторфеніл)пропіл]-[5-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін
10 (P-2053),
[1-(4-фторфеніл)циклопропіл]-[5-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-2055),
[(S)-1-(4-фторфеніл)етил]-[5-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-2056),
15 (2-метоксипіридин-4-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-2069),
[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-метоксипіридин-4-ілметил)амін (P-2074),
[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]піридин-2-ілметиламін (P-2076),
20 [5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]піридин-3-ілметиламін (P-2077),
(6-хлорпіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-2078),
(6-метилпіридин-2-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-2079),
25 [5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-2080),
[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(6-морфолін-4-ілпіридин-2-ілметил)амін (P-2081),
[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(6-піролідін-1-ілпіридин-2-ілметил)амін (P-2082),
30 (5-етилпіридин-2-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-2083),
(3-метилпіридин-4-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-2084),
35 [5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-морфолін-4-ілпіридин-4-ілметил)амін (P-2085),
[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]піридин-4-ілметиламін (P-2138),
(2-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-2139),
40 [6-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-3-ілметил]-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-2140),
(2-метилпіридин-4-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-2141),
(2-етоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-2142),
45 (2-циклопентилоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-2148) та
(2-циклопентилоксипіридин-4-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-2149).
50 В наступній таблиці представлені 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (стовпчик 2) та амін (стовпчик 3), що застосовуються на стадії 4 одержання цільової сполуки (стовпчик 4). Номер сполуки представлений у стовпчику 1, виміряна маса представлена у стовпчику 5.

№ спол.	1Н-піроло[2,3- <i>b</i>]піридин	Структура аміну	Структура сполуки	МС (ІЕР) [M+H] ⁺
P-2007				397,9

P-2008				386,3
P-2009				436,3
P-2010				434,3
P-2011				435,9
P-2012				
P-2013				364,3
P-2014				381,9
P-2015				397,9
P-2020				397,9 399,95
P-2021				384,0

P-2022				379,4
P-2026				
P-2039				
P-2053				
P-2055				377,9
P-2056				366,0
P-2069				
P-2074				380,9
P-2076				
P-2077				

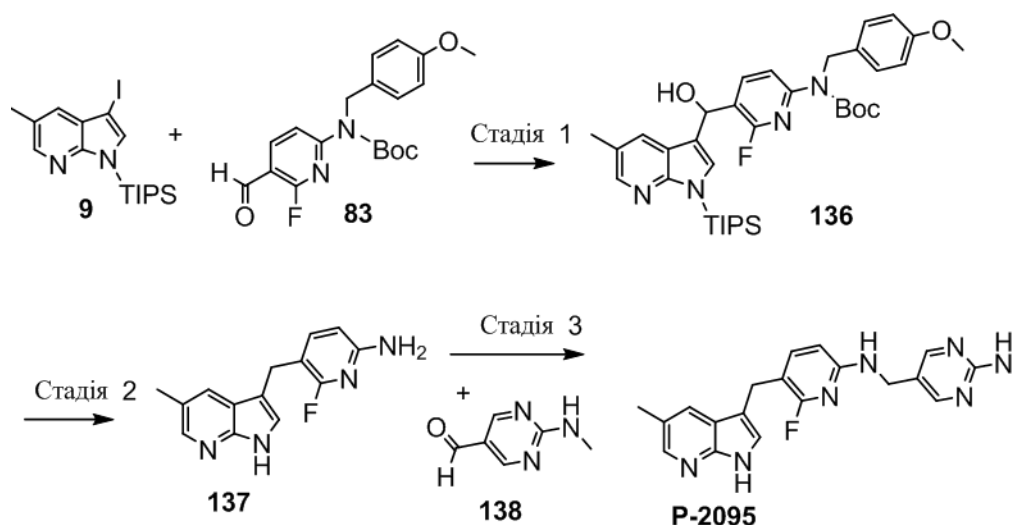
P-2078				365,1
P-2079				345,1
P-2080				
P-2081				416,3
P-2082				400,3
P-2083				
P-2084				
P-2085				
P-2138				

P-2139				361,5
P-2140				
P-2141				
P-2142				
P-2148				415,5
P-2149				

Приклад 16: Синтез (5-([6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил}піримідин-2-іл)метиламіну Р-2095.

5 (5-([6-Фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил}піримідин-2-іл)метиламін Р-2095 отримували в три стадії з 3-йод-5-метил-1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридину 9 та трет-бутилового ефіру (6-фтор-5-формілпіридин-2-іл)-(4-метоксибензил)карбамінової кислоти 83, як показано на Схемі 16.

Схема 16



5 Стадія 1 – Одержання трет-бутилового ефіру {6-фтор-5-[гідрокси-(5-метил-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)метил]піридин-2-іл}-(4-метокси-бензил)карбамінової кислоти (136):

До 3-йод-5-метил-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридину (9, 40 г, 97,0 ммоль) в 400 мл тетрагідрофурану в атмосфері азоту при -20 °С додавали хлорид ізопропілмагнію (54,8 мл, 2М в тетрагідрофурани, 110 ммоль) та реакційну суміш залишали нагріватися до 0 °С впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до -40 °С та додавали трет-бутиловий ефір (6-фтор-5-формілпіридин-2-іл)-(4-метоксибензил)карбамінової кислоти (83, 15,81 г, 43,9 ммоль) в тетрагідрофурани. Реакційну суміш залишали нагріватися до 0 °С впродовж години, потім реакцію гасили сольовим розчином та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 0-40 % розчинами етилацетату у гексані. Відповідні фракції об'єднували, розчинники видаляли у вакуумі з одержанням цільової сполуки (136, 21 г, 32,4 ммоль, вихід 73,8 %).

Стадія 2 – Одержання 6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіну (137):

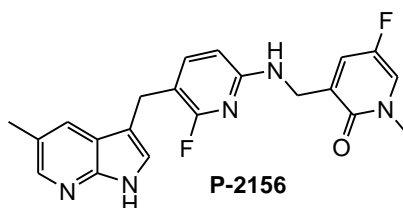
До трет-бутилового ефіру {6-фтор-5-[гідрокси-(5-метил-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)метил]піридин-2-іл}-(4-метоксибензил)карбамінової кислоти (136, 21 г, 32,4 ммоль) в 500 мл ацетонітрилу додавали триетилсилан (51,7 мл, 324 ммоль) та трифтороцтову кислоту (24,93 мл, 324 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °С впродовж декількох годин, розчинники видаляли у вакуумі, а залишок поміщали в 250 мл дихлорметану та додавали 250 мл трифтороцтової кислоти. Суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником впродовж декількох годин, потім концентрували у вакуумі. Залишок поміщали в етилацетат та виливали у водний карбонат калію. Органічний шар відділяли, концентрували у вакуумі та очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 0-5 % розчинами метанолу в дихлорметані. Відповідні фракції об'єднували, розчинники видаляли у вакуумі з одержанням цільової сполуки (137, 5,2 г, 20,29 ммоль, вихід 62,7 %).

Стадія 3 – Одержання (5-[[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-піридин-2-іламіно]метил]піримідин-2-іл)метиламіну (P-2095):

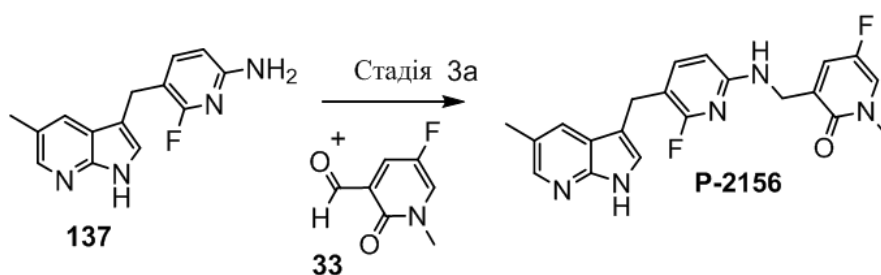
В 2 мл пробірці для мікрохвильового реактору 6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламін (137, 9,72 мг, 0,04 ммоль) та 2-метиламінопіримідин-5-карбальдегід (138, 11,0 мг, 0,08 ммоль) розчиняли в 600 мкл суміші 95:5 етанол:оцтова кислота та додавали ціаноборгідрид на підкладці оксиду кремнію (50 мг, 1 ммоль/г, 0,05 ммоль). Реакційну суміш опромінювали впродовж 10 хвилин при 160 °С в мікрохвильовому реакторі. Пробірку центрифугували для осадження оксиду кремнію, надосадову рідину видаляли за допомогою піпетки в іншу пробірку. Залишковий оксид кремнію промивали 500 мкл етанолу, центрифугували, надосадову рідину додавали до першої надосадової рідини. Розчинники видаляли у вакуумі, отриману речовину розчиняли в 400 мкл диметилсульфоксиду для очищення шляхом ВЕРХ. Зразки очищали на колонці Phenomenex C18 (50 мм x 10 мм ВД), мобільна фаза А складалася з 0,1 % розчину трифтороцтової кислоти у воді, мобільна фаза В

складалася з 0,1 % розчину трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі, режим 20-100 % В впродовж 16 хвилин з витратою 6 мл/хвил. Відповідні фракції збирали, розчинники видаляли у вакуумі з одержанням цільової сполуки. МС (ІЕР) $[M+H]^+ = 378,3$.

5-фтор-3-[[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил]-1-метил-1Н-піридин-2-он P-2156



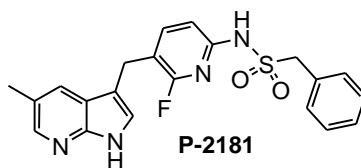
отримували аналогічно способу згідно зі Схемою 16, де стадію 3 заміняли на представлену нижче стадію 3а:



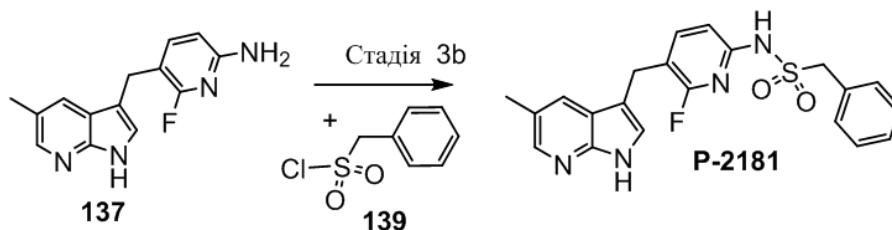
Стадія 3а – Одержання 5-фтор-3-[[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил]-1-метил-1Н-піридин-2-ону (P-2156):

До 6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіну (137, 3,99 г, 15,59 ммоль) та 5-фтор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбальдегіду (33, 2,66 г, 17,15 ммоль) в 50 мл ацетонітрилу додавали триетилсилан (9,96 мл, 62,4 ммоль) та трифтороцтову кислоту (4,80 мл, 62,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °С впродовж декількох годин, потім концентрували у вакуумі, залишок поміщали в етилацетат та виливали у водний карбонат калію. Органічний шар відділяли, концентрували у вакуумі, залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 0-5 % розчинами метанолу в дихлорметані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі, залишок розтирали з метанолом з одержанням цільової сполуки (P-2156, 3,1 г, 7,84 ммоль, вихід 50,3 %).

N-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-С-фенілметансульфонамід P-2181



отримували аналогічно способу згідно Схеми 16, де стадію 3 заміняли на представлену нижче стадію 3b:



Стадія 3b – Одержання N-[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-піридин-2-іл]-C-фенілметансульфонамід (P-2181):

В пробірці 6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламін (137, 157 мг, 0,614 ммоль) змішували з 4 мл дихлорметану та піридином (149 мкл, 1,84 ммоль) та охолоджували до 0 °C на льодяній бані. Фенілметансульфонілхлорид (139, 0,234 г, 1,23 ммоль) додавали та реакційну суміш перемішували при 0 °C впродовж 1 години, потім нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж ночі. Насичений водний бікарбонат натрію додавали та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином, потім сушили над сульфатом магнію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 0-10 % розчинами метанолу в дихлорметані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (P-2181, 39 мг). МС (IEP) $[M+H]^+ = 411,1$.

Додаткові сполуки отримували згідно способу по Схемі 16 (з можливою заміною стадії 3 на стадію 3a), можливо змінюючи умови, наприклад, будь-які замінники, час проведення реакції, реагенти, температуру, умови обробки або інші реакційні параметри можна змінювати із застосуванням альтернативних розчинників, реагентів, часу проведення реакції, температури, умов обробки та т.д., які легкодоступні спеціалістам в даній галузі. Сполуки отримували з можливою заміною 3-йод-5-метил-1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридину 9 на підходящий 1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин на стадії 1; з можливою заміною трет-бутилового ефіру (6-фтор-5-формілпіридин-2-іл)-(4-метоксибензил)карбамінової кислоти 83 на трет-бутиловий ефір (5-формілпіримідин-2-іл)-(4-метоксибензил)карбамінової кислоти на стадії 1; та з можливою заміною 2-метиламінопіримідин-5-карбальдегіду 138 на підходящий альдегід на стадії 3. Представлені нижче сполуки отримували за допомогою зазначеного способу. Сполуки, представлені нижче в таблиці, характеризували шляхом 1H або ^{13}C ЯМР спектроскопії, а також мас-спектрометрії.

(5-фторпіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-1569),

[5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-1570),

[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-1611),

(6-хлорпіридин-3-ілметил)-[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-1612),

[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-1613),

[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-1614),

(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-трифторметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-1646),

(5-фторпіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-трифторметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-1647),

(6-хлорпіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-трифторметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-1648),

(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-трифторметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-1649),

[6-фтор-5-(5-трифторметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-1650),

[6-фтор-5-(5-трифторметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-1651),

[6-фтор-5-(5-трифторметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-1652),

[6-фтор-5-(5-трифторметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-1653),

(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2049),

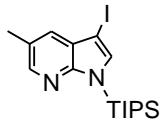
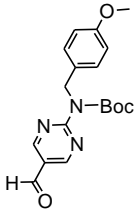
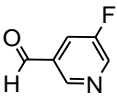
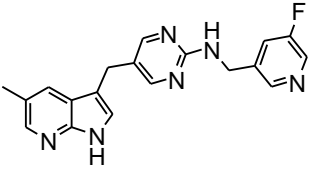
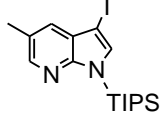
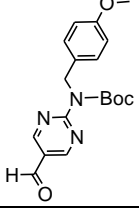
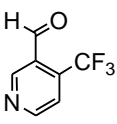
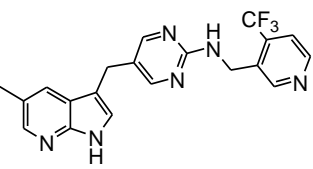
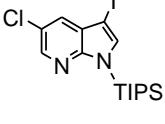
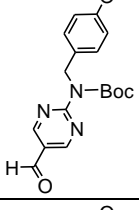
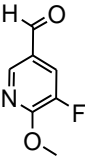
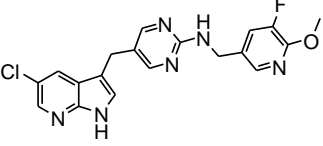
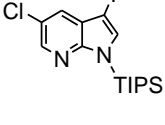
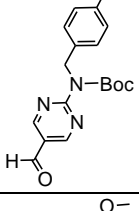
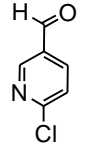
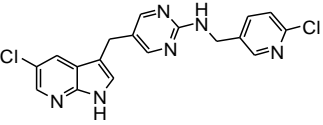
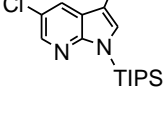
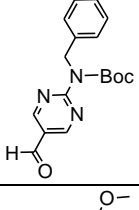
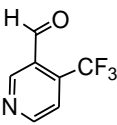
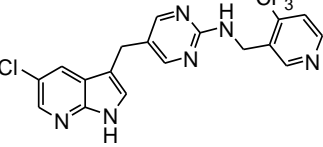
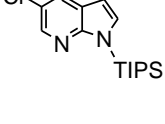
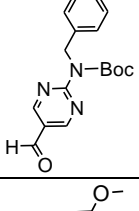
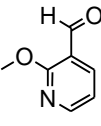
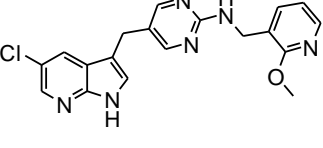
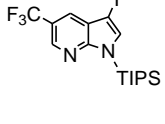
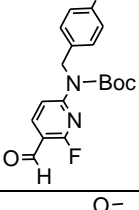
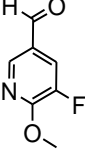
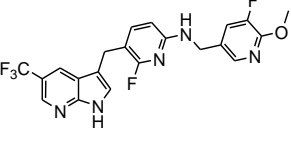
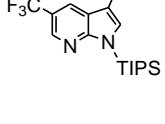
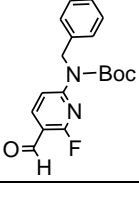
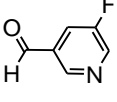
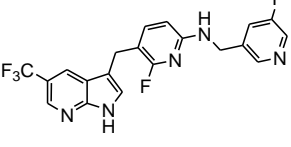
(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-2061),

[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-2064),

- (2,5-диметоксибензил)-[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2086),
 (3,5-диметоксибензил)-[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2087),
 5 (6-хлорпіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-піридин-2-іл]амін (P-2088),
 (3-бромпіридин-4-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-піридин-2-іл]амін (P-2089),
 [6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-морфолін-4-ілпіридин-3-ілметил)амін (P-2090),
 10 [6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-морфолін-4-ілпіридин-3-ілметил)амін (P-2091),
 (3-хлорпіридин-4-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2092),
 15 [6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фторпіридин-2-ілметил)амін (P-2093),
 [6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(3-фторпіридин-4-ілметил)амін (P-2094),
 [6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-(2,2,2-трифторетокси)піридин-3-ілметил)амін (P-2096),
 20 (2,6-диметоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2097),
 (5-фтор-2-метансульфонілбензил)-[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2098),
 25 (5-хлорпіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2099),
 (5-бромпіридин-2-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2100),
 [6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(3-метилпіридин-4-ілметил)амін (P-2101),
 30 (3-хлор-5-фторбензил)-[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2102),
 [6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-фторпіридин-3-ілметил)амін (P-2103),
 35 (3,5-диметилбензил)-[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2104),
 [6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-2105),
 [6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метилпіримідин-5-ілметил)амін (P-2106),
 40 [6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метиламіно-піридин-3-ілметил)амін (P-2107),
 (3,5-бістрифторметилбензил)-[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2108),
 45 [6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-2109),
 (2-етоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2110),
 [6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-ізопропоксипіридин-3-ілметил)амін (P-2111),
 50 [6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-метилпіридин-2-ілметил)амін (P-2112),
 (2-циклопентилоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2113),
 55 (2-циклогексилоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2114),
 [6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-2115),
 (2-хлор-5-фторпіридин-4-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2116),
 60

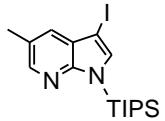
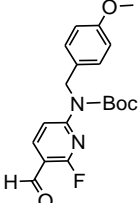
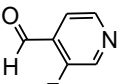
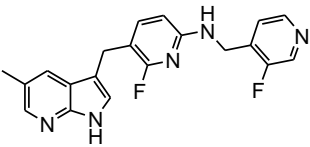
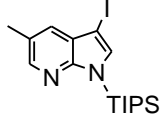
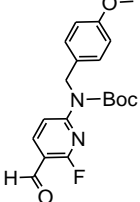
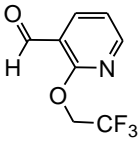
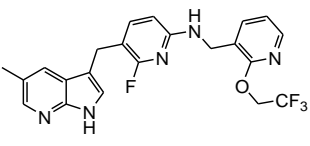
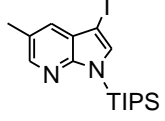
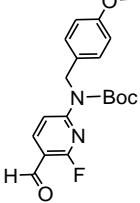
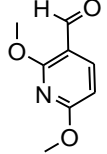
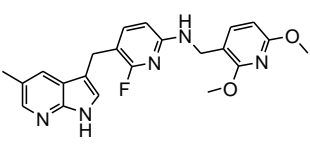
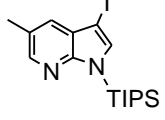
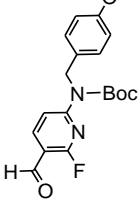
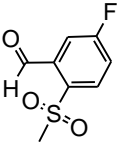
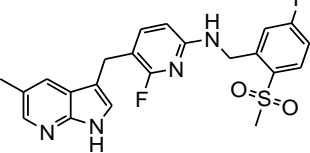
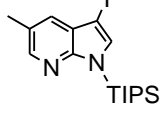
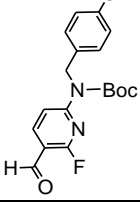
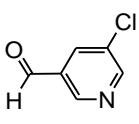
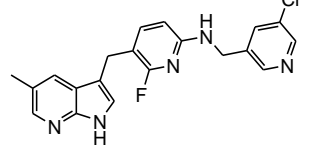
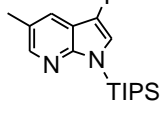
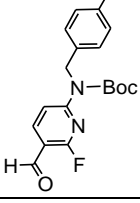
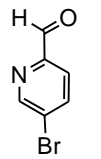
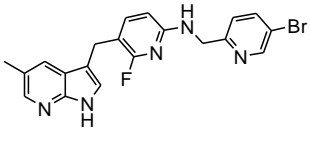
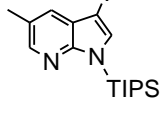
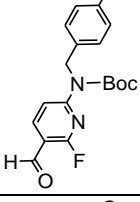
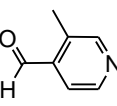
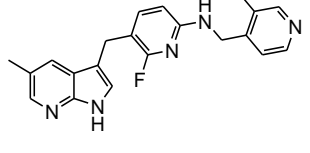
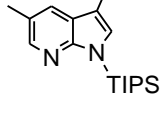
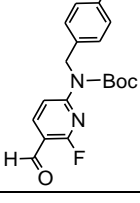
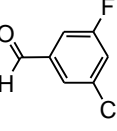
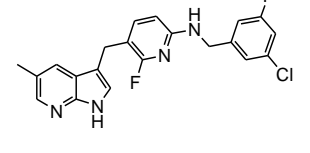
4-[[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил]піридин-2-карбонітрил (P-2117),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-фторпіридин-4-ілметил)амін (P-2118),
 5 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-трифторметилпіридин-4-ілметил)амін (P-2119),
 (2-хлорпіридин-4-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2120),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-морфолін-4-ілпіридин-4-ілметил)амін (P-2121),
 10 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-піролідін-1-ілпіридин-4-ілметил)амін (P-2122),
 (5-хлор-2-фторпіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2123),
 15 (4-хлор-2-метансульфонілбензил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2124),
 (2-диметиламінобензил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2125),
 (2-етилпіримідин-5-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2126),
 20 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-пропілпіримідин-5-ілметил)амін (P-2127),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-ізопропіл-піримідин-5-ілметил)амін (P-2128),
 25 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-(2-метоксиетил)-піримідин-5-ілметил)амін (P-2129),
 (2-бутилпіримідин-5-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2130),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-метилпіридин-2-ілметил)амін (P-2131),
 30 (3-фтор-5-метилбензил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2132),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(3-метокси-5-трифторметилбензил)амін (P-2133),
 35 (3-фтор-5-метоксибензил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2134),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(3,4,5-триметоксибензил)амін (P-2150),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-піролідін-1-ілпіридин-2-ілметил)амін (P-2151),
 40 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метокси-6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-2166),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-диметиламіно-6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-2167),
 45 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метокси-4-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-2186),
 (2-[[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил]феніл)амід етансульфоїкислоти (P-2198),
 (4-фтор-3-[[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил]феніл)амід етансульфоїкислоти (P-2199) та
 50 (3-фтор-5-[[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил]феніл)амід етансульфоїкислоти (P-2202).

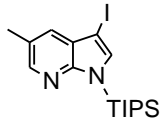
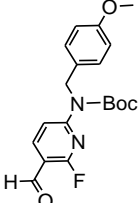
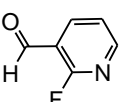
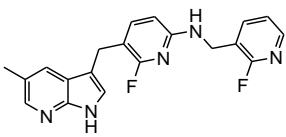
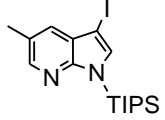
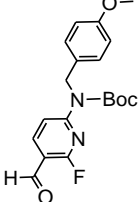
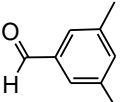
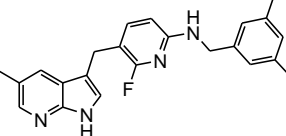
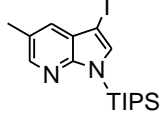
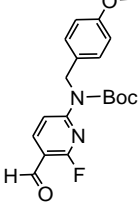
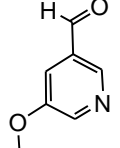
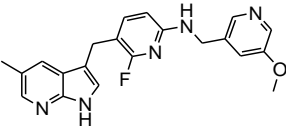
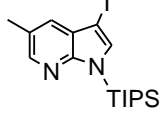
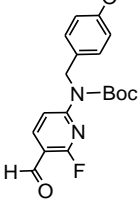
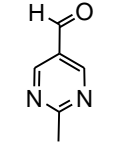
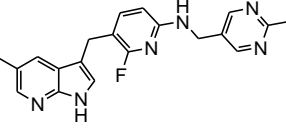
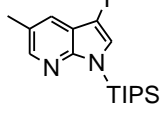
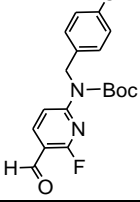
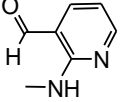
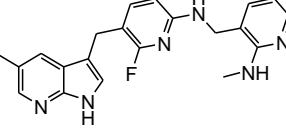
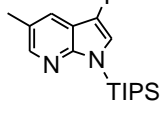
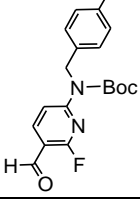
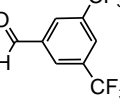
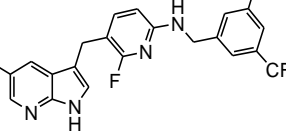
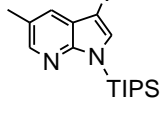
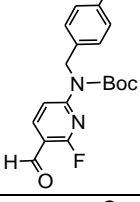
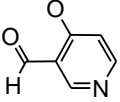
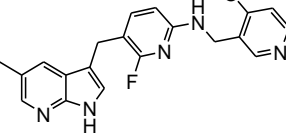
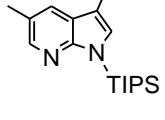
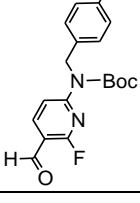
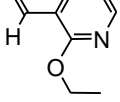
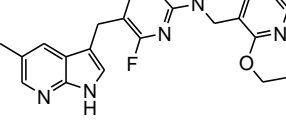
В наступній таблиці представлені 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (стовпчик 2) та Вос-захищений альдегід (стовпчик 3), застосовні на стадії 1, а також альдегід (стовпчик 4), застосовний на стадії 3 (або 3а, якщо зазначено у стовпчику 1) для одержання цільової сполуки (стовпчик 5). Номер сполуки представлений у стовпчику 1, виміряна маса представлена у стовпчику 6.

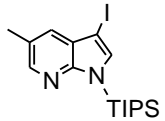
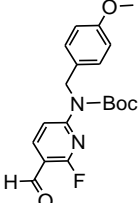
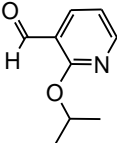
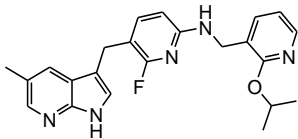
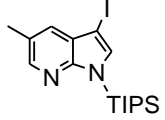
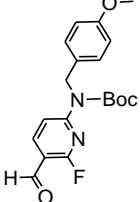
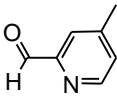
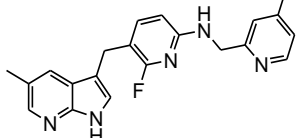
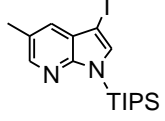
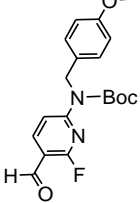
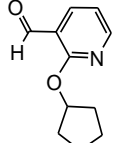
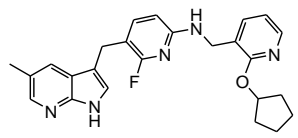
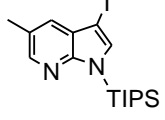
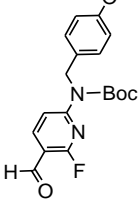
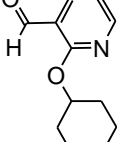
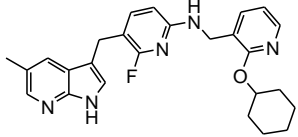
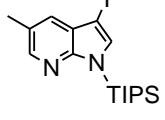
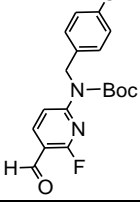
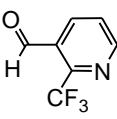
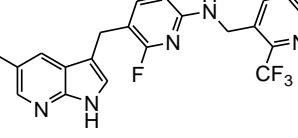
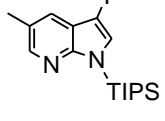
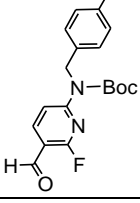
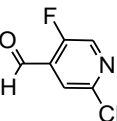
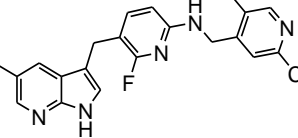
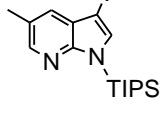
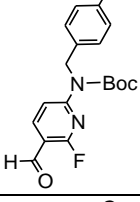
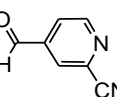
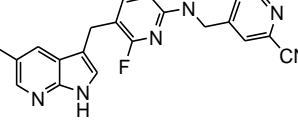
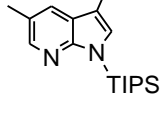
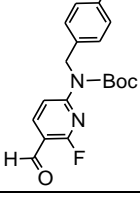
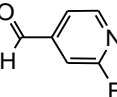
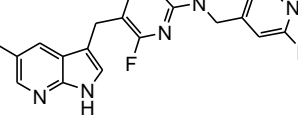
№ спол.	піроло[2,3-b]піридин	Вос альдегід	Альдегід стадія 3	Сполука	МС (ІЕР) [M+H] ⁺
P-1569					
P-1570					
P-1611					
P-1612					
P-1613					
P-1614					
P-1646 (3a)					450,0
P-1647 (3a)					

P-1648 (3a)					
P-1649 (3a)					450,1
P-1650 (3a)					
P-1651 (3a)					
P-1652 (3a)					
P-1653 (3a)					
P-2049 (3a)					396,0
P-2061					379,0

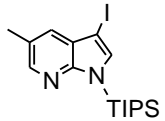
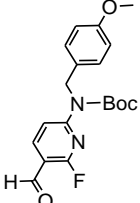
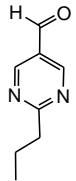
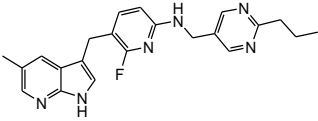
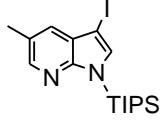
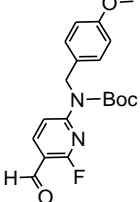
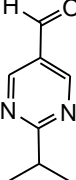
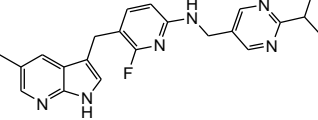
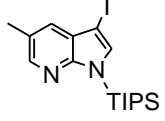
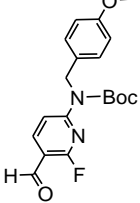
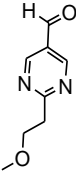
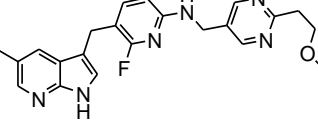
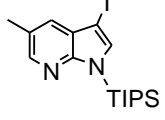
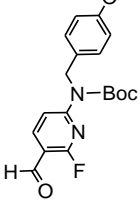
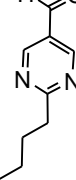
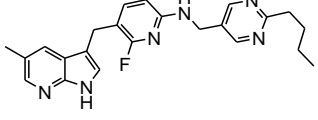
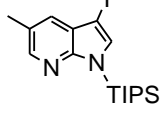
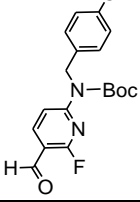

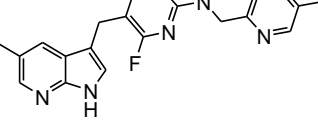
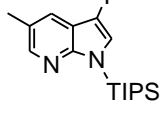
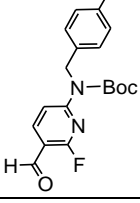

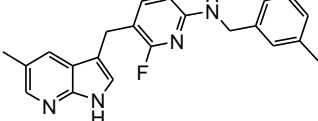
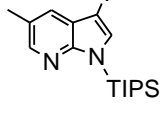
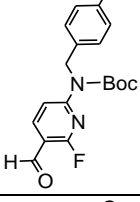

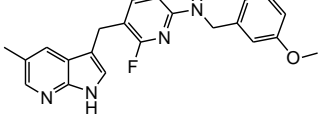
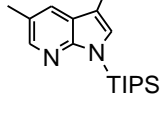
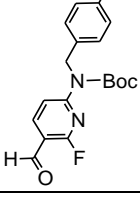

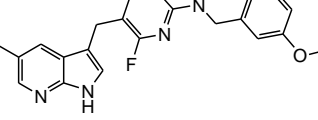
P-2064					398,9
P-2086					
P-2087					
P-2088					382,3
P-2089					
P-2090					433,1
P-2092					382,3
P-2093					

P-2094					366,3
P-2096					
P-2097					408,3
P-2098					443,1
P-2099					382,3
P-2100					
P-2101					
P-2102					

P-2103					366,3
P-2104					
P-2105					378,3
P-2106					
P-2107					
P-2108					
P-2109					378,3
P-2110					

P-2111					
P-2112					
P-2113					
P-2114					
P-2115					416,3
P-2116					
P-2117					
P-2118					366,3

P-2119					416,3
P-2120					382,3
P-2121					
P-2122					
P-2123					
P-2124					
P-2125					
P-2126					

P-2127					
P-2128					
P-2129					
P-2130					
P-2131					362,3
P-2132					
P-2133					
P-2134					395,1

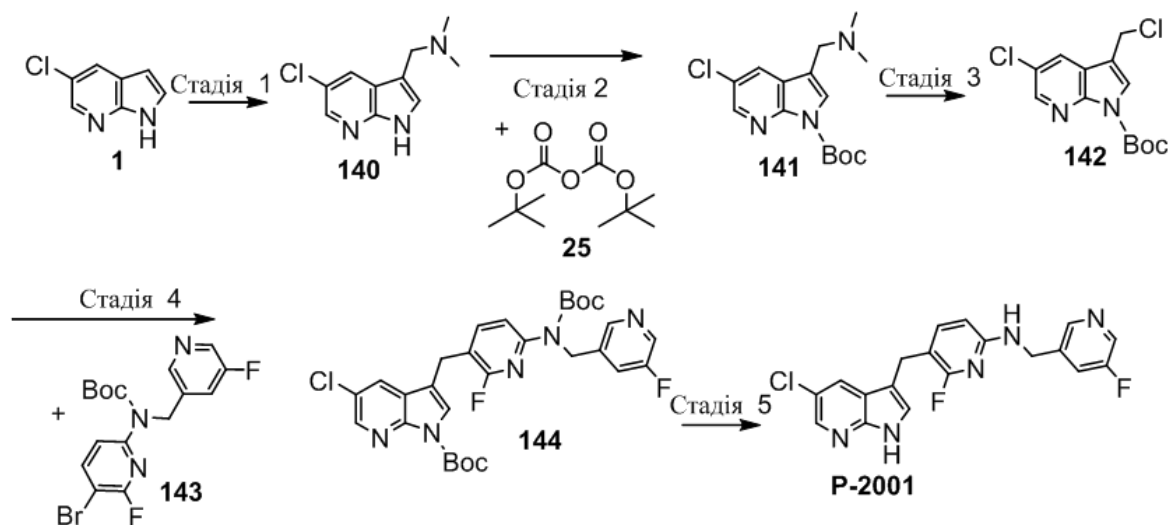
P-2150					
P-2151					
P-2166 (Стадія 3a)					446,2
P-2167 (Стадія 3a)					459,1
P-2186 (Стадія 3a)					446,4
P-2198 (Стадія 3a)					454,0
P-2199 (Стадія 3a)					472,0
P-2202 (Стадія 3a)					472,1

Приклад 17: Синтез [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)аміну Р-2001.

[5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)амін Р-2001 отримували у п'ять стадій з 5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину 1, як показано на Схемі 17.

Схема 17

5



Стадія 1 – Одержання (5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)диметиламіну (140):

До 5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (1, 8,00 г, 0,0524 моль) в 250 мл ізопропілового спирту додавали гідроклорид диметиламіну (4,79 г, 0,0587 моль) та формальдегід (1,77 г, 0,0589 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, потім нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 4 годин. Реакційну суміш концентрували, виливали в воду та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували з одержанням неочищеної сполуки (140, 10,0 г, 91 %), яку застосовували безпосередньо на наступній стадії.

Стадія 2 – Одержання трет-бутилового ефіру 5-хлор-3-диметиламінометилпіроло[2,3-*b*]піридин-1-карбонової кислоти (141):

До (5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)диметиламіну (140, 5,00 г, 23,8 ммоль) в 60,0 мл *N,N*-диметилформаміду додавали гідрід натрію (1,05 г, 60 % в мінеральному маслі, 26,2 ммоль). Через 10 хвилин ди-трет-бутилдикарбоксилат (25, 6,24 г, 28,6 ммоль) додавали та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, потім виливали у воду та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 5 % розчином метанолу в дихлорметані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (141, 5,20 г).

Стадія 3 – Одержання трет-бутилового ефіру 5-хлор-3-хлорметилпіроло[2,3-*b*]піридин-1-карбонової кислоти (142):

До трет-бутилового ефіру 5-хлор-3-диметиламінометилпіроло[2,3-*b*]піридин-1-карбонової кислоти (141, 4,20 г, 13,6 ммоль) в 100 мл толуолу додавали етилхлорформіат (1,48 мл, 15,5 ммоль) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин, потім концентрували у вакуумі, змішували з водою та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 25 % розчином етилацетату в гексані з одержанням цільової сполуки (142, 1,60 г).

Стадія 4 – Одержання трет-бутилового ефіру 3-{6-[тре-бутоксикарбоніл-(5-фторпіридин-3-ілметил)аміно]-2-фторпіридин-3-ілметил}-5-хлорпіроло[2,3-*b*]піридин-1-карбонової кислоти (144):

До трет-бутилового ефіру (5-бром-6-фторпіридин-2-іл)-(5-фторпіридин-3-ілметил)карбаїнової кислоти (143, 0,600 г, 1,50 ммоль) в 10,0 мл тетрагідрофурану при -25 °С в атмосфері азоту додавали хлорид ізопропілмагнію (0,730 мл, 2,0М в тетрагідрофурані, 1,46 ммоль) та реакційну суміш залишали нагріватися до 5 °С впродовж 1 години. Реакційну суміш охолоджували до -35 °С та додавали CuCN·2LiCl (2,0 мл, 0,75М в тетрагідрофурані, 1,5 ммоль).

Через 5 хвилин трет-бутиловий ефір 5-хлор-3-хлорметилпіроло[2,3-*b*]піридин-1-карбонової кислоти (142, 0,300 г, 0,996 ммоль) в 4,0 мл тетрагідрофурану додавали та реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури впродовж 1 години. Реакційну суміш виливали в розведений розчин аміаку та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар відділяли, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 20-100 % розчинами етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували, розчинник видаляли у вакуумі з одержанням цільової сполуки (144, 130 мг). МС (ІЕР) $[M+H]^+ = 586,2$.

Стадія 5 – Одержання [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)аміну (P-2001):

До трет-бутилового ефіру 3-{6-[трет-бутоксикарбоніл-(5-фторпіридин-3-ілметил)аміно]-2-фторпіридин-3-ілметил}-5-хлорпіроло[2,3-*b*]піридин-1-карбонової кислоти (144, 0,280 г, 0,478 ммоль) в 10,0 мл дихлорметану додавали трифтороцтову кислоту (1,00 мл, 13,0 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, потім розділяли на окремі реакційні суміші, які обробляли однаково, та концентрували у вакуумі. Отриману речовину змішували з водним карбонатом калію та етилацетатом та перемішували. Водний шар відділяли, а органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 20 % розчином етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували, розчинник видаляли у вакуумі з одержанням цільової сполуки (P-2001, 99 мг). МС (ІЕР) $[M+H]^+ = 386,0$.

Одержання 3-[[2-фтор-6-[(5-фтор-6-метокси-3-піридил)метиламіно]-3-піридил]метил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрилу (P-2204):

До 5-[(5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)метил]-6-фтор-N-[(5-фтор-6-метокси-3-піридил)метил]піридин-2-аміну (125 мг, 0,27 ммоль) додавали 2 мл N,N-диметилацетаміду. Суспензію дегазували шляхом продування аргону. До цієї суспензії додавали цинк (5 мг, 0,08 ммоль), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (6 мг, 0,01 ммоль), ціанід цинку (0,01 мл, 0,19 ммоль) та тріс(добензиліденацетон)дипаладій (0) (7 мг, 0,01 ммоль) при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Суміш нагрівали до 120 °С впродовж 2 годин та охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш екстрагували в етилацетаті та воді (+насичений хлорид натрію). Органічний шар промивали водою та сольовим розчином, сушили $MgSO_4$. Леткі речовини видаляли у вакуумі. Залишок суспендували в ацетонітрилі та обробляли ультразвуком впродовж 45 хвилин. Осад збирали шляхом фільтрування та промивали ацетонітрилом. Отримували коричнювату тверду речовину (98 мг, вихід 88,8 %). Аналіз РХ-МС показував один головний пік сполуки з чистотою 98,6 %. Структуру продукту підтверджували шляхом 1H ЯМР (DMCO- d_6). МС (ІЕР) $[M+H]^+ = 406,9$.

Додаткові сполуки отримували згідно способу по Схемі 17, можливо змінюючи умови, наприклад, будь-які розчинники, час проведення реакції, реагенти, температуру, умови обробки або інші реакційні параметри можна змінювати із застосуванням альтернативних розчинників, реагентів, часу проведення реакції, температури, умов обробки та т.д., які легкодоступні спеціалістам в даній галузі. Сполуки отримували з можливою заміною 5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину 1 на підходящий 5-заміщений-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин на стадії 1 та з можливою заміною трет-бутилового ефіру (5-бром-6-фторпіридин-2-іл)-(5-фторпіридин-3-ілметил)карбаїнової кислоти 143 на підходящу N-захищену сполуку, що містить бром (або інший підходящий галоген), на стадії 4. Представлені нижче сполуки отримували за допомогою зазначеного способу. Сполуки, представлені нижче в таблиці, характеризували шляхом 1H та ^{13}C ЯМР спектроскопії, а також мас-спектрометрії.

3-{2-фтор-6-[(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрил (P-1654),

3-{6-[(6-хлорпіридин-3-ілметил)аміно]-2-фторпіридин-3-ілметил}-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрил (P-1655),

3-{2-фтор-6-[(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрил (P-1656),

3-{2-фтор-6-[(4-триформетилпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрил (P-1657),

3-{2-фтор-6-[(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрил (P-1658),

3-{2-фтор-6-[(6-триформетилпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрил (P-1659),

3-[2-фтор-6-[(2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил (P-1660),

[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)амін (P-2027),

5 [6-фтор-5-(5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)амін (P-2028),

[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-2029),

10 [6-фтор-5-(5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метокси-піридин-3-ілметил)амін (P-2030),

[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметил-піридин-3-ілметил)амін (P-2031),

(4-хлорбензил)-[6-фтор-5-(5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2032),

15 (5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2041),

[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)амін (P-2176),

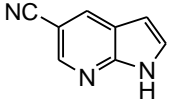
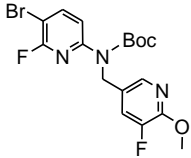
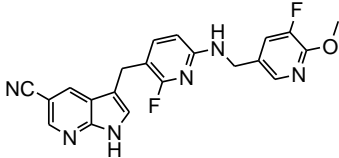
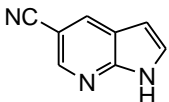
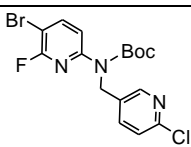
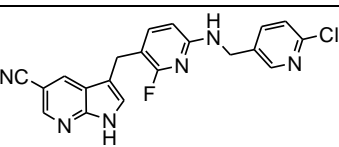
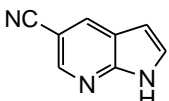
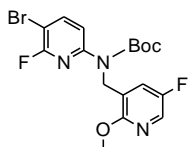
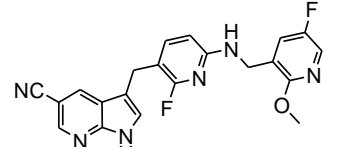
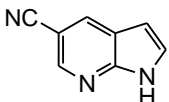
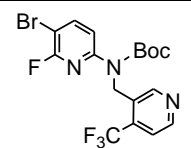
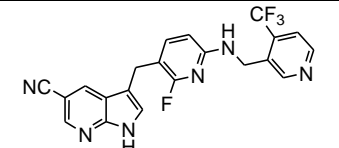
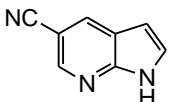
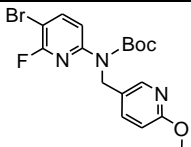
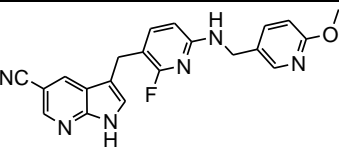
20 5-[(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)метил]-6-фтор-N-[(5-фтор-6-метокси-3-піридил)метил]піридин-2-амін (P-2203),

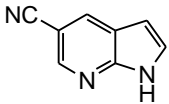
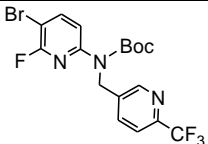
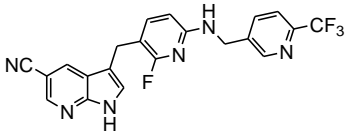
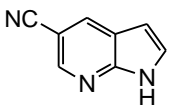
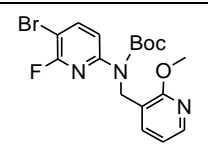
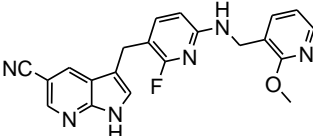
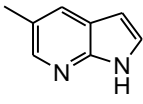
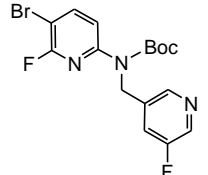
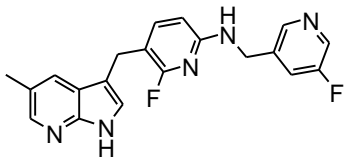
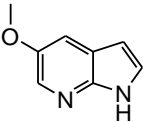
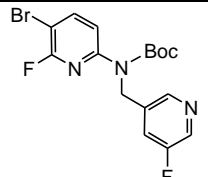
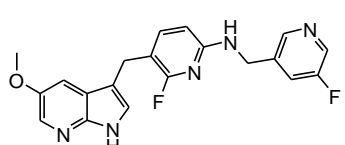
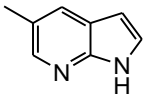
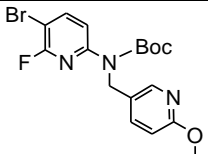
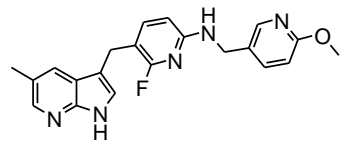
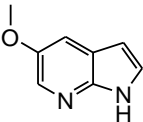
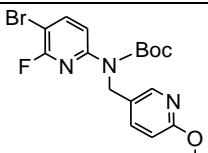
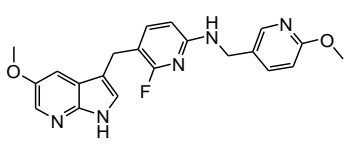
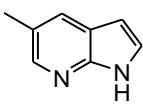
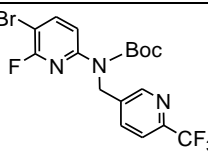
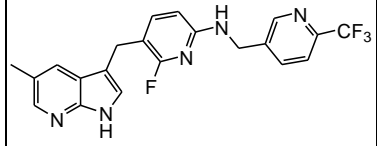
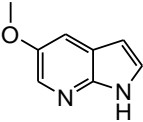
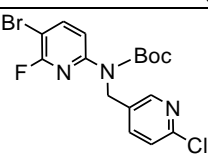
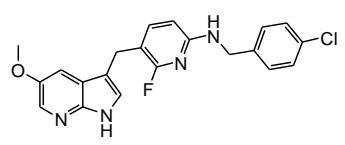
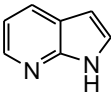
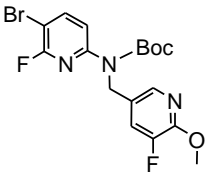
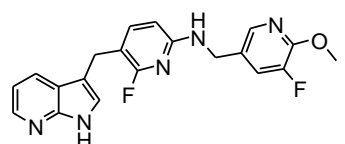
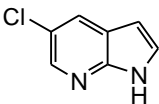
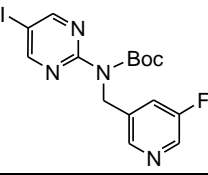
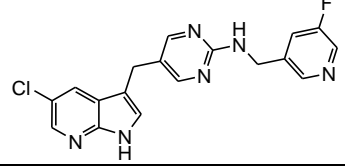
3-[[2-фтор-6-[(5-фтор-6-метокси-3-піридил)метиламіно]-3-піридил]метил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил (P-2204),

6-хлор-N-[(5-фтор-2-метокси-3-піридил)метил]-5-[(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)метил]піридин-2-амін (P-2205) та

25 6-фтор-N-[(5-фтор-6-метокси-3-піридил)метил]-5-[[5-(трифторметил)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл]метил]піридин-2-амін (P-2206).

В наступній таблиці представлений 1H-піроло[2,3-b]піридин (стовпчик 2), застосований на стадії 1, та галогензаміщена сполука (стовпчик 3), застосовувана на стадії 4 для одержання цільової сполуки (стовпчик 4). Номер сполуки представлений у стовпчику 1, виміряна маса представлена у стовпчику 5.

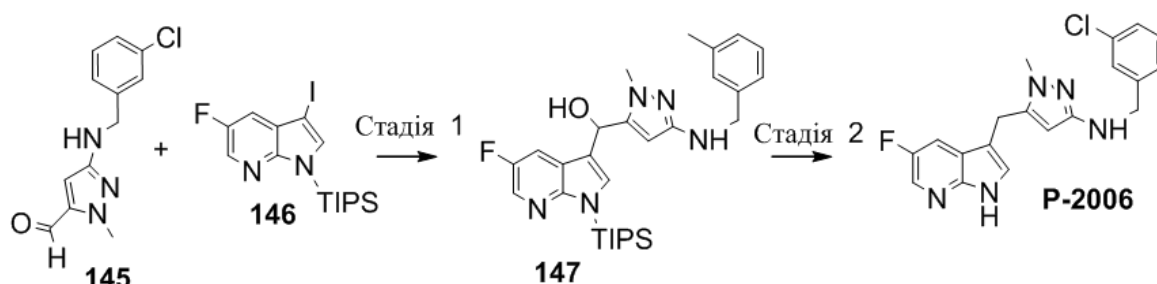
№ сполуки	1H-піроло[2,3-b]піридин	Галогенова сполука	Структура сполуки	МС (ІЕР) [M+H] ⁺
P-1654				
P-1655				
P-1656				407,2
P-1657				
P-1658				

P-1659				
P-1660				
P-2027				366,0
P-2028				381,9
P-2029				378,0
P-2030				394,2
P-2031				381,9
P-2032				396,9
P-2041				
P-2176				369,1

Приклад 18: Синтез (3-хлорбензил)-[5-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-1-метил-1H-піразол-3-іл]аміну P-2006.

(3-Хлорбензил)-[5-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-1-метил-1H-піразол-3-іл]амін P-2006 отримували у дві стадії з 5-(3-хлорбензиламіно)-2-метил-2H-піразол-3-карбальдегіду 145 та 5-фтор-3-йод-1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридину 146, як показано на Схемі 18.

Схема 18



Стадія 1 – Одержання [5-(3-хлорбензиламіно)-2-метил-2Н-піразол-3-іл]-(5-фтор-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)метанолу (147):

5-Фтор-3-йод-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридин (146, 0,33 г, 0,79 ммоль) та 1,5 мл тетрагідрофурану змішували у круглодонній колбі та охолоджували до -20 °С. Хлорид ізопропілмагнію (400 мкл, 2,0М в тетрагідрофурані, 0,8 ммоль) додавали по краплям та реакційну суміш перемішували, температуру доводили до -5 °С. Реакційну суміш охолоджували до -20 °С та додавали 5-(3-хлорбензиламіно)-2-метил-2Н-піразол-3-карбальдегід (145, 0,090 г, 0,36 ммоль) в тетрагідрофурані, та реакційну суміш перемішували, температуру доводили до 0 °С. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, розводили етилацетатом та промивали насиченим водним бікарбонатом натрію, потім сольовим розчином. Органічний шар відділяли та сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи з градієнтом 5-80 % розчинами етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки. МС (ІЕР) $[M+H]^+ = 542,7, 543,95$.

Стадія 2 – Одержання (3-хлорбензил)-[5-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-1-метил-1Н-піразол-3-іл]аміну (P-2006):

До [5-(3-хлорбензиламіно)-2-метил-2Н-піразол-3-іл]-(5-фтор-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)метанолу (147, 0,070 г, 0,13 ммоль) в 4 мл дихлорметану додавали триетилсилан (0,210 мл, 1,31 ммоль) та трифтороцтову кислоту (0,100 мл, 1,30 ммоль) та реакційну суміш перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, потім додавали етилацетат, потім промивали 1М водним карбонатом калію, потім сольовим розчином. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи з градієнтом 2-20 % розчинами метанолу в дихлорметані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі, отриману тверду речовину промивали розчином етилацетату в гексані з одержанням цільової сполуки.

Представлені нижче сполуки отримували згідно способу по Схемі 18, можливо змінюючи умови, наприклад, будь-які розчинники, час проведення реакції, реагенти, температуру, умови обробки або інші реакційні параметри можна змінювати із застосуванням альтернативних розчинників, реагентів, часу проведення реакції, температури, умов обробки та т.д., які легкодоступні спеціалістам в даній галузі. Представлені нижче сполуки характеризували шляхом 1H та ^{13}C ЯМР спектроскопії, а також мас-спектрометрії.

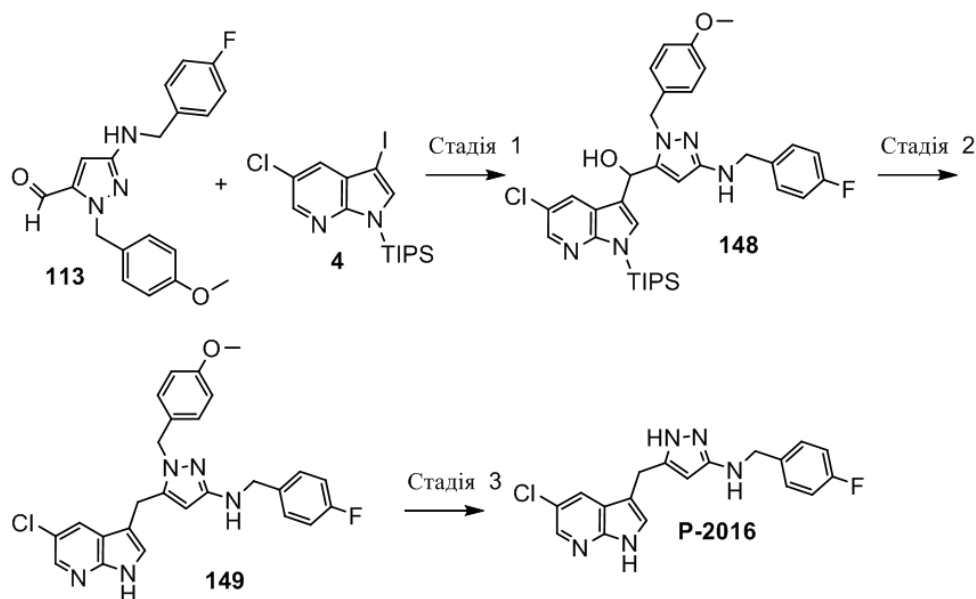
6-хлор-N-[(5-фтор-2-метокси-3-піридил)метил]-5-[(5-метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)метил]піридин-2-амін (P-2205) та

6-фтор-N-[(5-фтор-6-метокси-3-піридил)метил]-5-[(5-(трифторметил)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)метил]піридин-2-амін (P-2206).

Приклад 19: Синтез [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-(4-фторбензил)аміну P-2016.

[5-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-1Н-піразол-3-іл]-(4-фторбензил)амін P-2016 отримували в три стадії з 5-(4-фторбензиламіно)-2-(4-метоксибензил)-2Н-піразол-3-карбальдегіду 113 та 5-хлор-3-йод-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридину 4, як показано на Схемі 19.

Схема 19



Стадія 1 – Одержання (5-хлор-1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-[5-(4-фторбензиламіно)-2-(4-метоксибензил)-2H-піразол-3-іл]метанолу (148):

У круглодонній колбі 5-хлор-3-йод-1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин (4, 1,7 г, 3,9 ммоль) змішували з 1,3 мл тетрагідрофурану та охолоджували до -20°C . Хлорид ізопропілмагнію (2,0 мл, 2М в тетрагідрофурані, 4,0 ммоль) додавали по краплям та реакційну суміш перемішували при -5°C . Реакційну суміш охолоджували до -20°C та додавали 5-(4-фторбензиламіно)-2-(4-метоксибензил)-2H-піразол-3-карбальдегід (113, 0,622 г, 1,83 ммоль) в 2 мл тетрагідрофурану, реакційну суміш перемішували при 0°C . Реакційну суміш концентрували у вакуумі, розводили етилацетатом та промивали бікарбонатом натрію та сольовим розчином. Органічний шар сушили сульфатом натрію та очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 5-80 % розчинами етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки. МС (ІЕР) $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 648,38$ та $649,74$.

Стадія 2 – Одержання [5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-1-(4-метокси-бензил)-1H-піразол-3-іл]-(4-фторбензил)аміну (149):

В кварцовій пробірці (5-хлор-1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-[5-(4-фторбензиламіно)-2-(4-метоксибензил)-2H-піразол-3-іл]метанол (148, 0,328 г, 0,506 ммоль) змішували з 20 мл дихлорметану, додавали триетилсилан (0,4 мл, 2,0 ммоль), потім трифтороцтову кислоту (0,2 мл, 2,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі, потім концентрували у вакуумі та додавали етилацетат, потім промивали 1М водним карбонатом калію та сольовим розчином, сушили сульфатом натрію та очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 2-20 % розчинами метанолу в дихлорметані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі, тверду речовину додатково промивали етилацетатом та гексаном з одержанням цільової сполуки. Аналіз ^1H ЯМР підтверджував структуру сполуки.

Стадія 3 – Одержання [5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-1H-піразол-3-іл]-(4-фторбензил)аміну (P-2016):

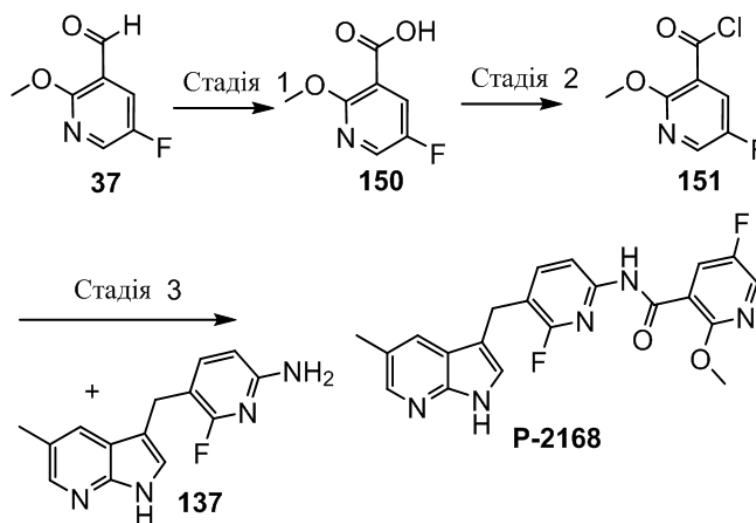
У круглодонній колбі [5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-3-іл]-(4-фторбензил)амін (149, 0,060 г, 0,13 ммоль) розчиняли в 5 мл трифтороцтової кислоти (60 ммоль) та реакційну суміш нагрівали при 70°C впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім концентрували у вакуумі та додавали етилацетат, потім промивали 1М водним карбонатом калію та сольовим розчином, сушили сульфатом натрію та очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 2-20 % розчинами метанолу в дихлорметані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі, тверду речовину додатково промивали етилацетатом та гексаном з одержанням цільової сполуки. Аналіз ^1H ЯМР підтверджував структуру сполуки. МС (ІЕР) $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 356,85$.

Приклад 20: Синтез 5-фтор-N-[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-2-метоксинікотинаміду P-2168.

5-Фтор-N-[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-2-метоксинікотинамід Р-2168 отримували у три стадії з 5-фтор-2-метоксипіридин-3-карбальдегіду 37, як показано на Схемі 20.

Схема 20

5



Стадія 1 – Одержання 5-фтор-2-метоксинікотинової кислоти (150):

У круглодонній колбі 5-фтор-2-метоксипіридин-3-карбальдегід (37, 0,500 г, 3,22 ммоль) змішували з хлоритом натрію (0,6734 г, 5,957 ммоль), 30 мл 1,4-діоксану, 10 мл води та сульфаміною кислотою (2,39 г, 24,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 хвилин, потім виливали в 100 мл води та екстрагували в 100 мл етилацетату. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином, потім сушили над сульфатом магнію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки (150, 512 мг), яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 2 – Одержання 5-фтор-2-метоксинікотиноїлхлориду (151):

У круглодонній колбі 5-фтор-2-метоксинікотинову кислоту (150, 250 мг, 1,46 ммоль) змішували з тіонілхлоридом (3,00 мл, 41,1 ммоль) та суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Реакційну суміш концентрували досуха у вакуумі з одержанням цільової сполуки, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

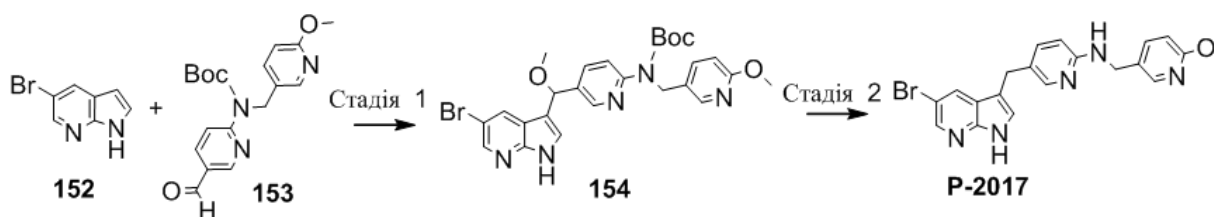
Стадія 3 – Одержання 5-фтор-N-[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-2-метоксинікотинамід (P-2168):

В реакційній колбі 6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламін (137, 100 мг, 0,3902 ммоль) змішували з 5-фтор-2-метоксинікотиноїлхлоридом (151, 81,37 мг, 0,4292 ммоль), 3,00 мл тетрагідрофурану та піридином (0,06312 мл, 0,7804 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, потім виливали в 1N водну хлороводневу кислоту та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 1-5 % розчинами метанолу в дихлорметані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки (P-2168, 100 мг). МС (ІЕР) $[M+H]^+ = 409,9$.

Приклад 21: Синтез [5-(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну Р-2017.

[5-(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)амін Р-2017 отримували у дві стадії з 5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридину 152 та трет-бутилового ефіру (5-формілпіридин-2-іл)-(6-метоксипіридин-3-ілметил)карбамінової кислоти 153, як показано на Схемі 21.

Схема 21



5

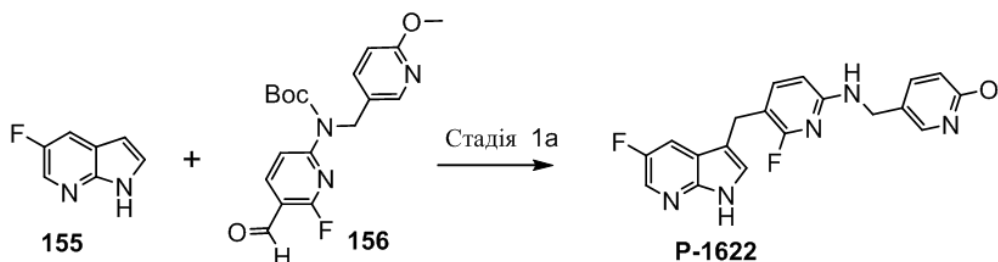
Стадія 1 – Одержання трет-бутилового ефіру {5-[(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)метоксиметил]піридин-2-іл}-(6-метоксипіридин-3-ілметил)карбамінової кислоти (154):

До 5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридину (152, 0,622 г, 3,16 ммоль) в 50,0 мл метанолу в атмосфері азоту додавали трет-бутиловий ефір (5-формілпіридин-2-іл)-(6-метоксипіридин-3-ілметил)карбамінової кислоти (153, 1,05 г, 3,06 ммоль) та гідроксид калію (1,50 г, 26,7 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш виливали у воду, екстрагували в етилацетаті, органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи з градієнтом 20-100 % розчинами етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки (154, 0,35 г). Трет-бутиловий ефір {5-[(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)гідроксиметил]піридин-2-іл}-(6-метокси-піридин-3-ілметил)карбамінової кислоти, який також отримували за допомогою цього способу, можна виділити та піддати аналогічній реакції на наступній стадії з одержанням цільового продукту.

Стадія 2 – Одержання [5-(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2017):

До трет-бутилового ефіру {5-[(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)метокси-метил]піридин-2-іл}-(6-метоксипіридин-3-ілметил)карбамінової кислоти (154, 0,35 г, 0,63 ммоль) в 20,0 мл ацетонітрилу додавали триетилсилан (1,0 мл, 6,3 ммоль) та трифтороцтову кислоту (0,50 мл, 6,5 ммоль) та реакційну суміш перемішували при 80 °C впродовж 4 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, змішували з водним карбонатом калію та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії, елюючи 20-100 % розчинами етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки (P-2017, 165,1 мг). МС (ІЕР) $[M+H]^+ = 423,8, 425,8$.

[6-фтор-5-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)амін P-1622 отримували аналогічно Схемі 21 за допомогою єдиної стадії 1a, представленої нижче.



35

Стадія 1a – Одержання [6-фтор-5-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-1622):

У круглодонній колбі 5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин (155, 0,115 г, 0,845 ммоль) змішували з трет-бутиловим ефіром (6-фтор-5-формілпіридин-2-іл)-(6-метоксипіридин-3-ілметил)карбамінової кислоти (156, 0,397 г, 1,10 ммоль), 2,60 мл ацетонітрилу, трифтороцтовою кислотою (0,325 мл, 4,22 ммоль) та триетилсиланом (0,810 мл, 5,07 ммоль) та реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 3 годин. Реакційну суміш виливали в воду та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи розчином етилацетату в

гексані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки (P-1622, 28 мг). МС (ІЕР) $[M+H]^+ = 382,1$.

Додаткові сполуки отримували згідно способу по Схемі 21 (або єдиній стадії 1а), можливо змінюючи умови, наприклад, будь-які розчинники, час проведення реакції, реагенти, температуру, умови обробки або інші реакційні параметри можна змінювати із застосуванням альтернативних розчинників, реагентів, часу проведення реакції, температури, умов обробки та т.д., які легкодоступні спеціалістам в даній галузі. Сполуки отримували можливо із застосуванням підходящого 1Н-піроло[2,3-*b*]піридину замість 5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину 152 та можливо із застосуванням підходящого альдегіду замість трет-бутилового ефіру (5-формілпіридин-2-іл)-(6-метоксипіридин-3-ілметил)карбамінової кислоти 153 на стадії 1. Також, одна або обидві проміжних метокси- або гідрокси-сполуки, що утворюються на стадії 1, піддавали реакції на другій стадії. Представлені нижче сполуки отримували за допомогою зазначеного способу. Сполуки, представлені нижче в таблиці, характеризували шляхом ^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопії, а також мас-спектрометрії.

[6-хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-1506),
 [6-хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)амін (P-1507),
 (6-хлорпіридин-3-ілметил)-[6-хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-1508),
 [6-хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-1509),
 [6-хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-1510),
 [6-хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-1511),
 [6-хлор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-1512),
 (5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-1528),
 (5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-1529),
 (5-фторпіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-1530),
 (6-хлорпіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-1531),
 [5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-1583),
 (5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-1584),
 (5-фторпіридин-3-ілметил)-[5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-1585),
 (6-хлорпіридин-3-ілметил)-[5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-1586),
 (5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-1587),
 [5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-1588),
 (2-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-1589),
 [6-хлор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-1590),
 [6-хлор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)амін (P-1591),
 [6-хлор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-хлорпіридин-3-ілметил)амін (P-1592),
 [6-хлор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-1593),
 [6-хлор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-1594),

[illegible]

3-{6-[(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонітрил (P-1724),

3-{6-[(2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонітрил (P-1725),

5 3-{6-[(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонітрил (P-1726),

[5-(4-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-2018),

10 [5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-2019),

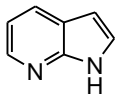
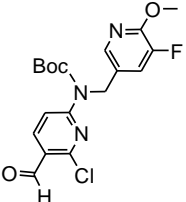
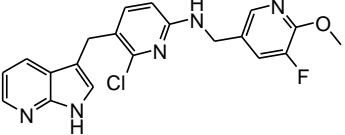
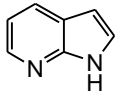
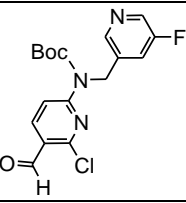
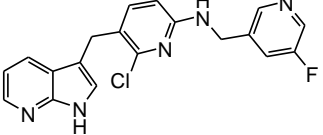
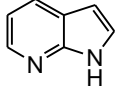
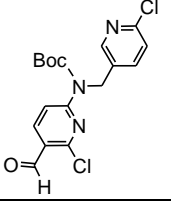
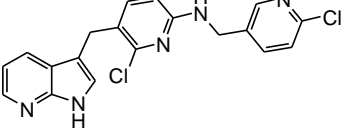
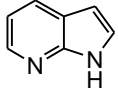
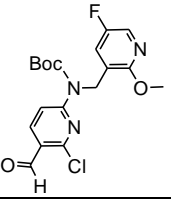
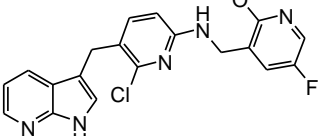
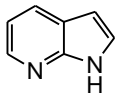
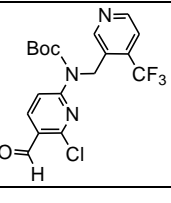
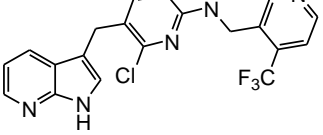
[5-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-2023),

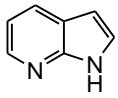
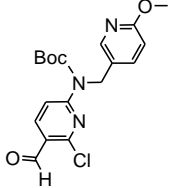
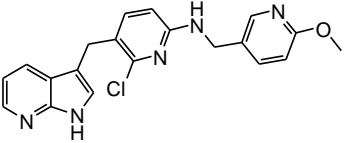
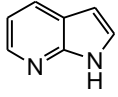
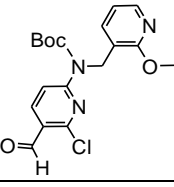
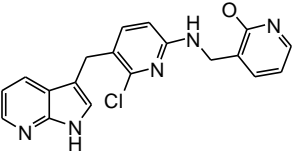
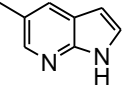
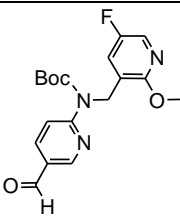
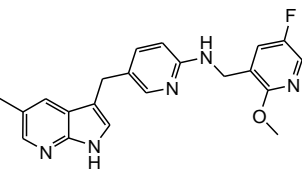
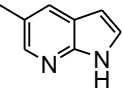
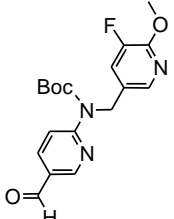
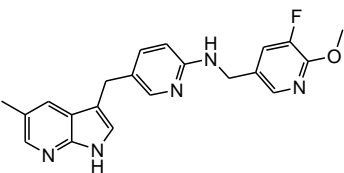
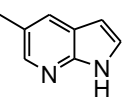
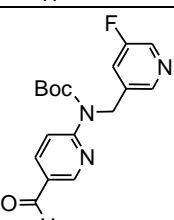
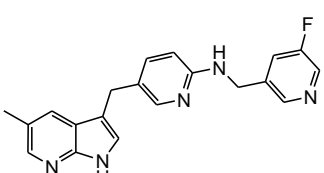
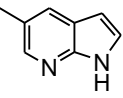
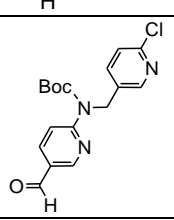
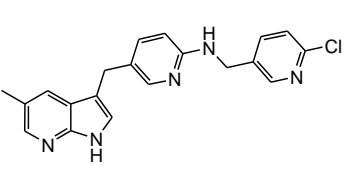
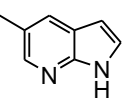
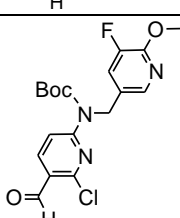
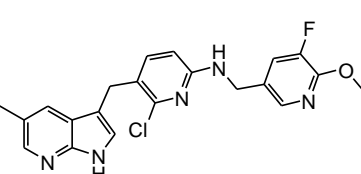
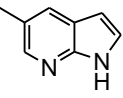
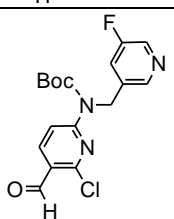
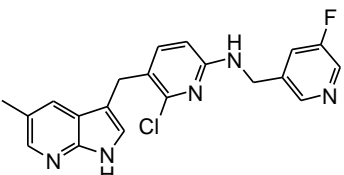
(2-фторбензил)-[5-(4-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2033) та

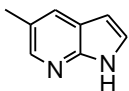
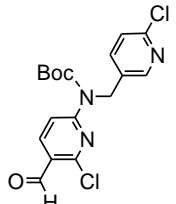
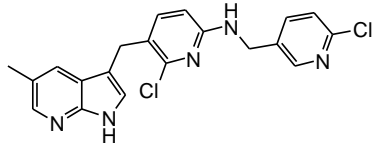
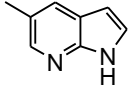
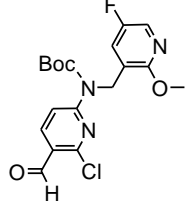
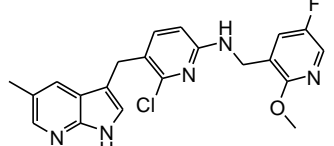
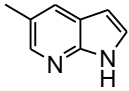
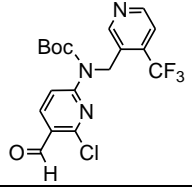
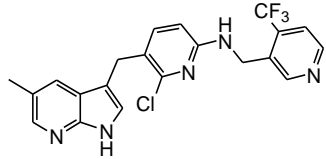
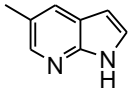
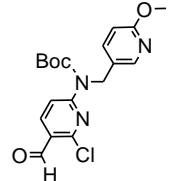
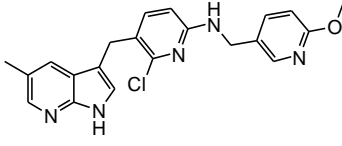
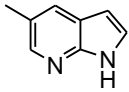
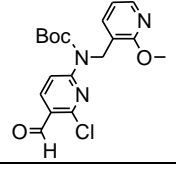
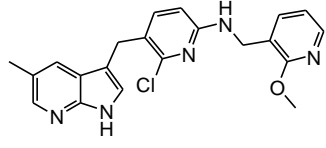
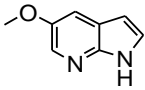
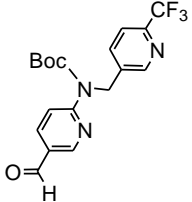
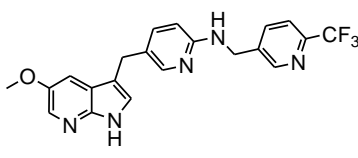
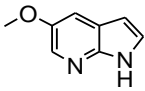
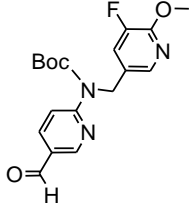
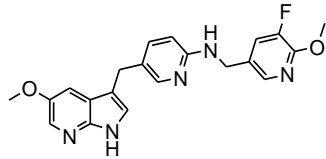
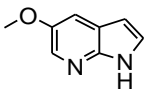
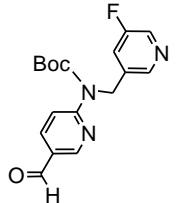
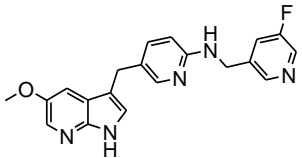
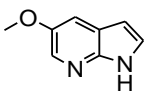
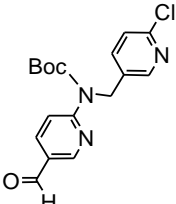
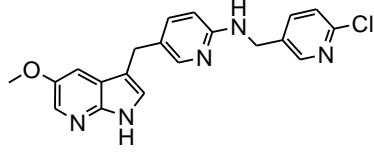
15 [5-(4-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-2170).

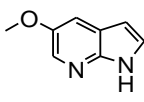
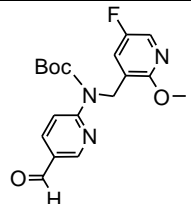
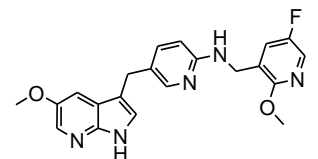
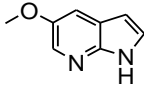
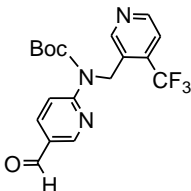
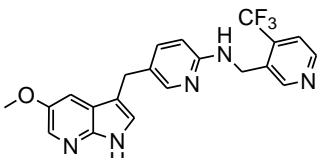
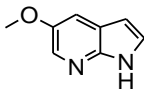
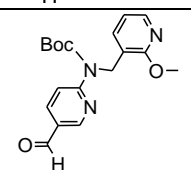
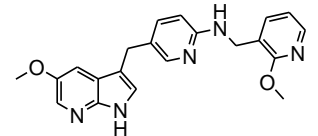
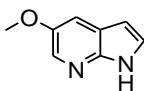
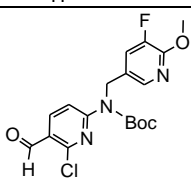
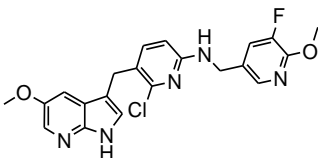
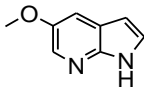
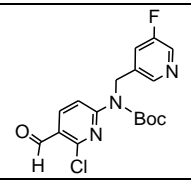
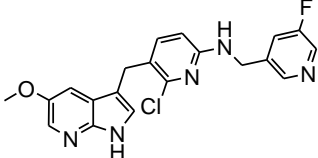
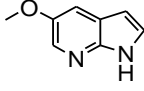
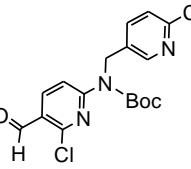
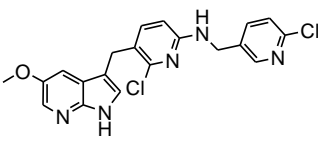
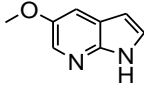
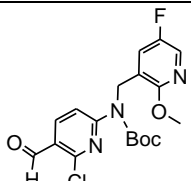
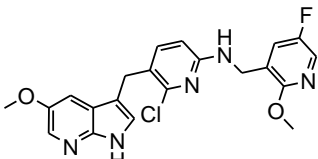
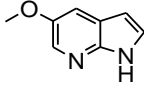
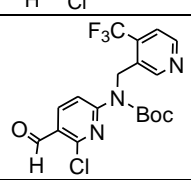
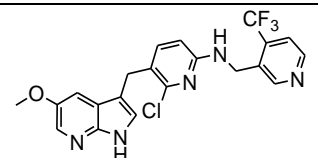
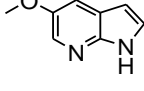
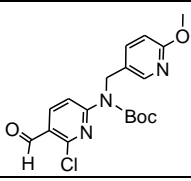
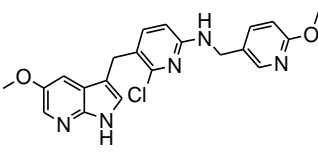
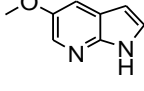
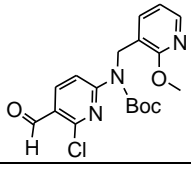
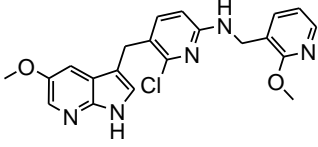
В наступній таблиці представлені 1Н-піроло[2,3-б]піридин (стовпчик 2) та альдегід (стовпчик 3), застосовні на стадії 1 для одержання цільової сполуки (стовпчик 4). Номер сполуки представлений у стовпчику 1, виміряна маса представлена у стовпчику 5.

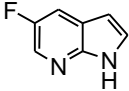
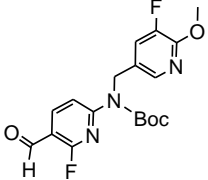
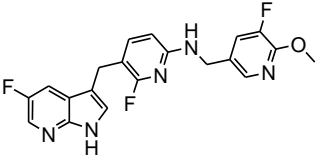
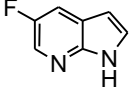
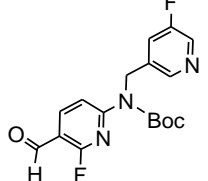
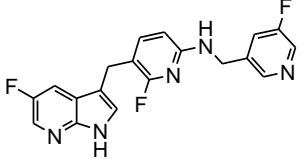
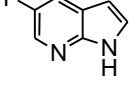
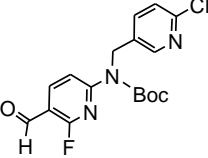
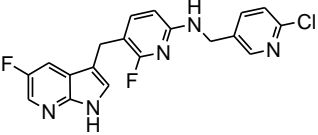
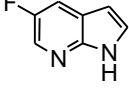
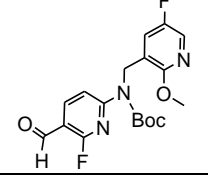
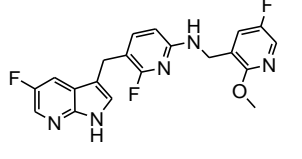
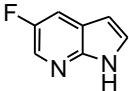
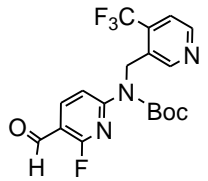
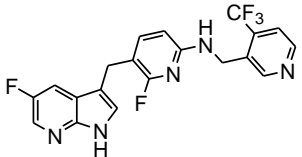
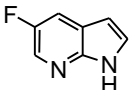
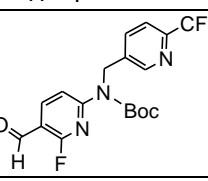
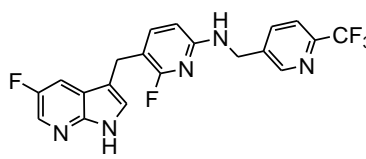
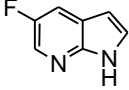
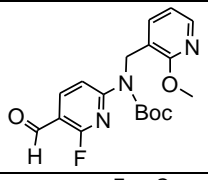
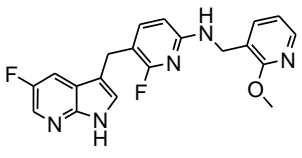
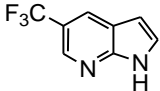
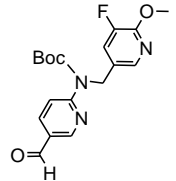
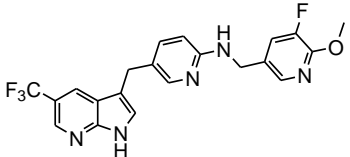
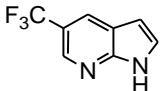
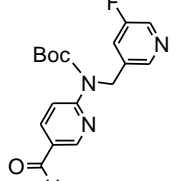
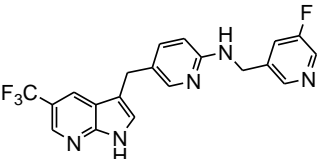
20

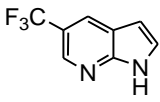
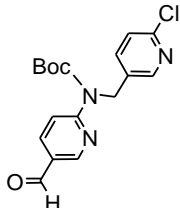
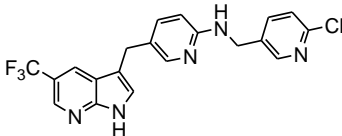
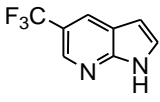
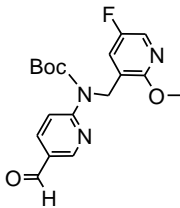
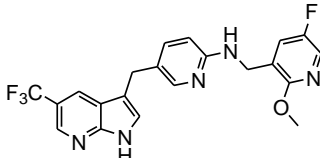
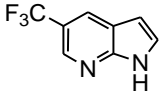
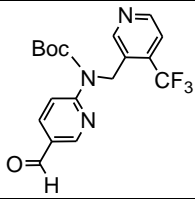
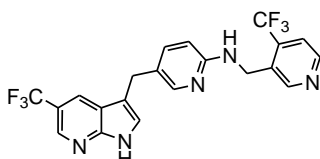
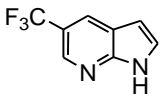
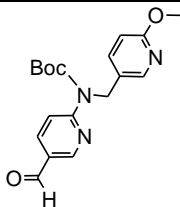
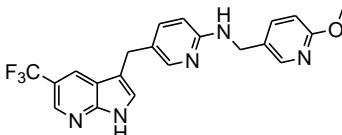
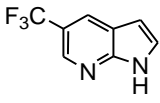
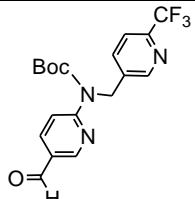
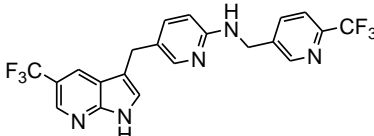
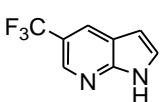
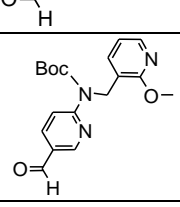
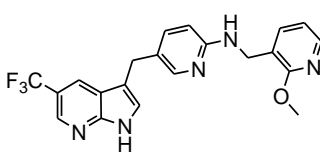
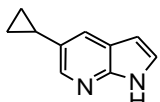
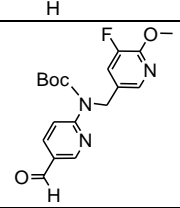
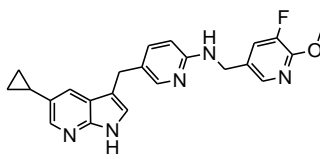
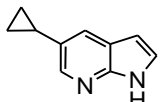
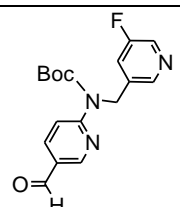
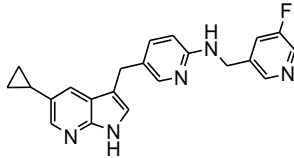
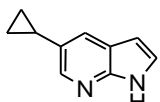
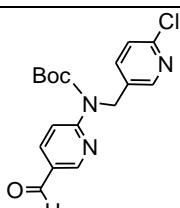
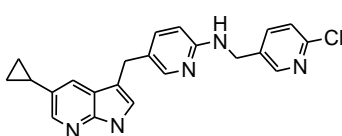
№ сполуки	1Н-піроло[2,3-б]піридин	Альдегід	Структура сполуки	МС (ІЕР) [M+H] ⁺
P-1506				
P-1507				
P-1508				
P-1509				
P-1510				

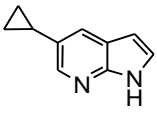
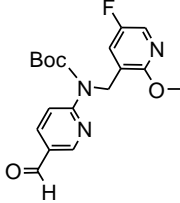
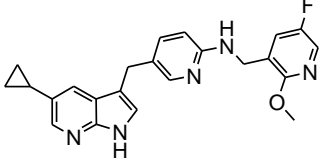
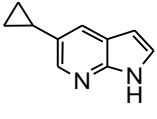
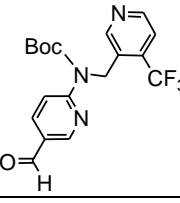
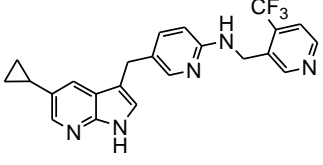
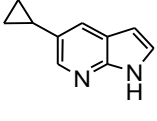
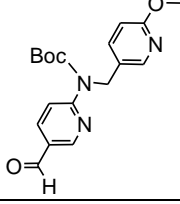
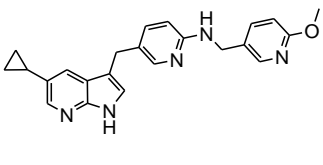
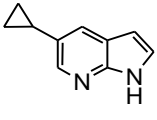
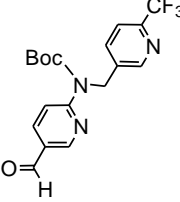
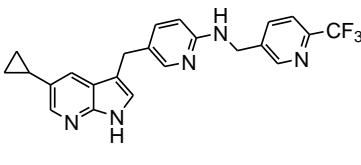
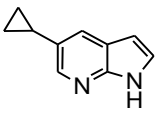
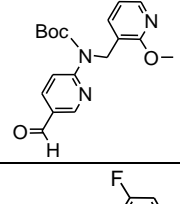
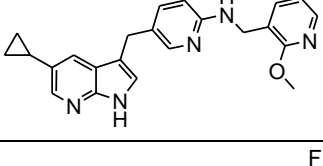
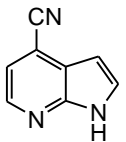
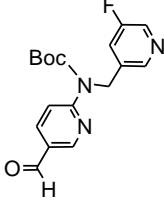
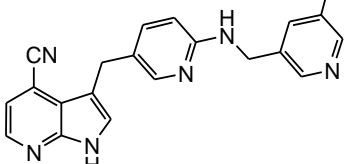
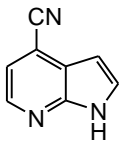
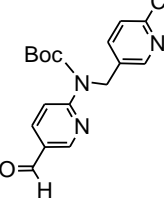
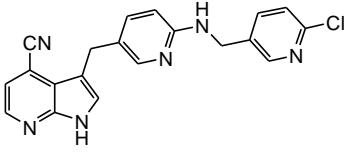
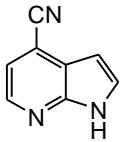
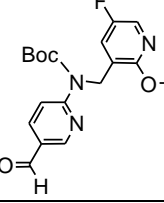
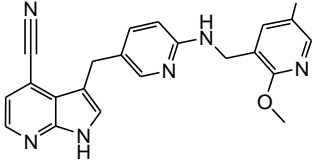
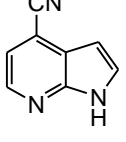
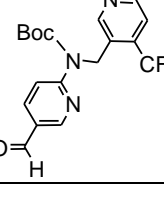
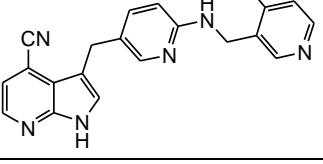
P-1511				
P-1512				
P-1528				
P-1529				
P-1530				
P-1531				
P-1540				
P-1541				

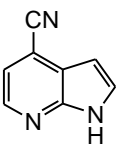
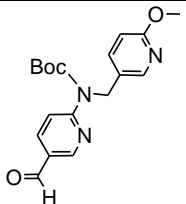
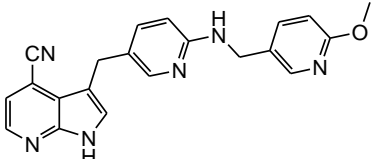
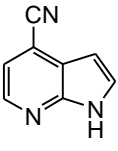
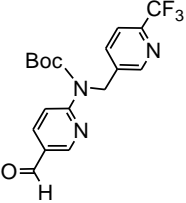
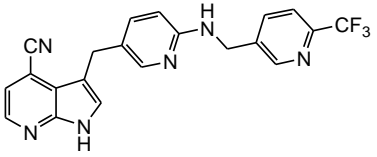
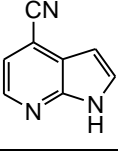
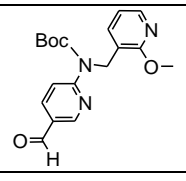
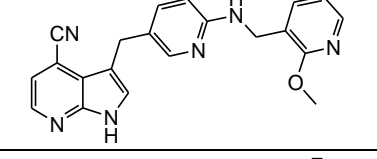
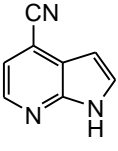
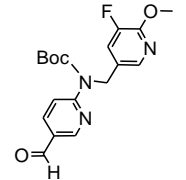
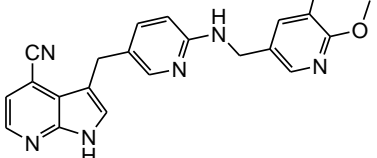
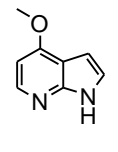
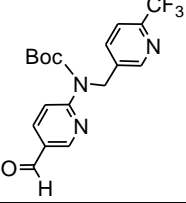
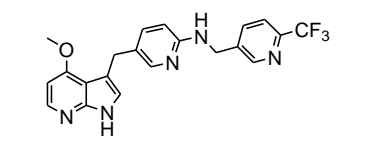
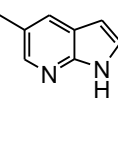
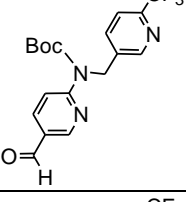
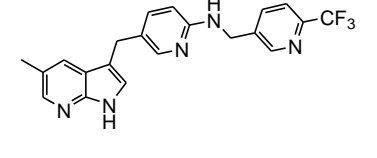
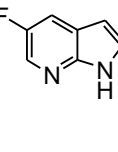
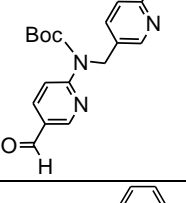
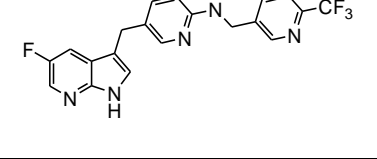
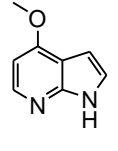
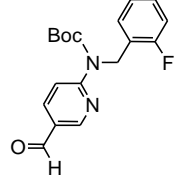
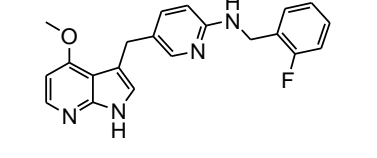
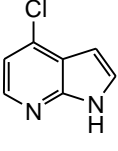
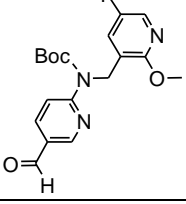
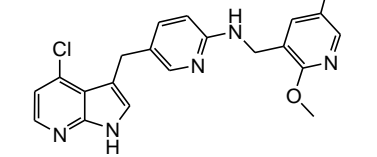
P-1542				
P-1543				
P-1544				
P-1545				
P-1546				
P-1583				
P-1584				
P-1585				
P-1586				

P-1587				
P-1588				
P-1589				
P-1590				
P-1591				
P-1592				
P-1593				
P-1594				
P-1595				
P-1596				

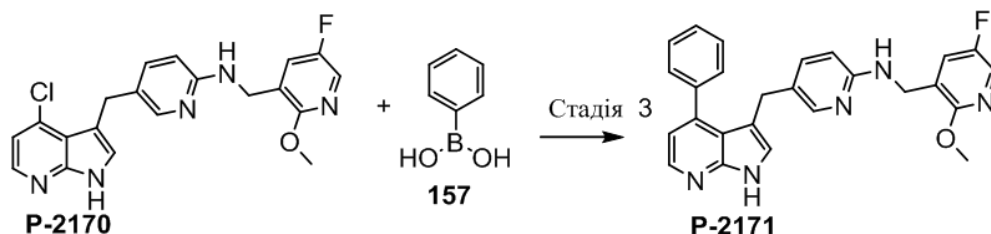
P-1623				
P-1624				
P-1625				
P-1626				
P-1627				
P-1628				
P-1629				
P-1638				
P-1639				

P-1640				
P-1641				
P-1642				
P-1643				
P-1644				452,0
P-1645				
P-1661				
P-1662				
P-1663				

P-1664				
P-1665				
P-1666				
P-1667				
P-1668				
P-1719				
P-1720				
P-1721				
P-1722				

P-1723				
P-1724				
P-1725				
P-1726				
P-2018				
P-2019				398,4
P-2023				
P-2033				363,5
P-2170				

5 [5-(4-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)амін P-2170 піддавали додатковій реакції з одержанням (5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(4-феніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну P-2171 згідно способу представленої нижче стадії 3.



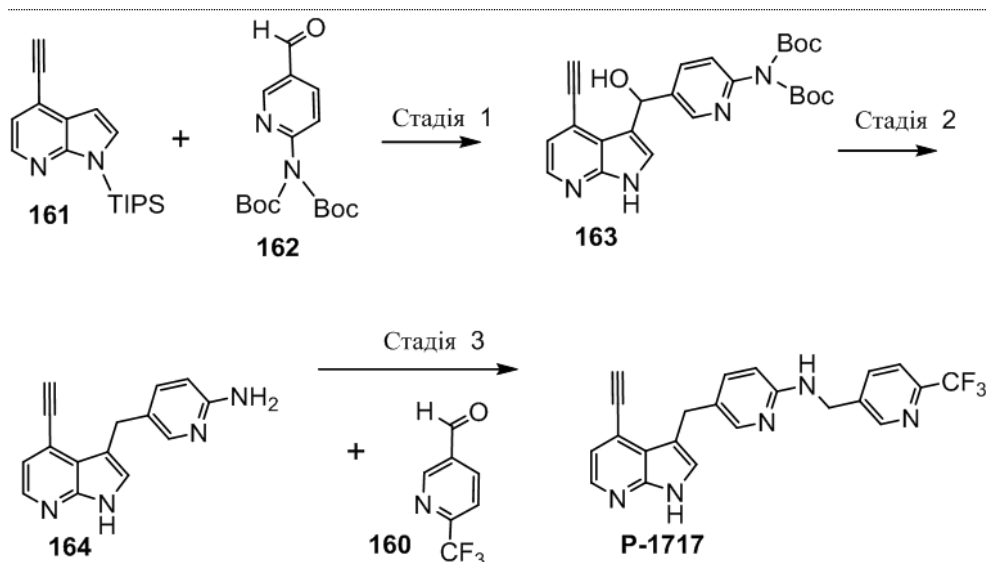
10 Стадія 3 – Одержання (5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(4-феніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2171):

[5-(4-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-2170, 1 екв.), фенілборонову кислоту (157, 1,5 екв.) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (каталізатор) змішували з 0,33 мл водного карбонату калію (1,00М, 3 екв.) та 0,34 мл ацетонітрилу. Отриману суміш нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 120 °С впродовж 10 хвилин, потім при 130 °С впродовж 55 хвилин. Суміш розводили етилацетатом та водою, водний шар відділяли та екстрагували в етилацетаті. Органічні шари об'єднували та промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи метанолом та дихлорметаном. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки.

20 Приклад 22: Синтез [5-(4-етиніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну P-1717.

[5-(4-Етиніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін P-1717 отримували в три стадії з 4-етиніл-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину 161 та трет-бутилового ефіру (5-формілпіридин-2-іл)-ди-карбамінової кислоти 162, як показано на Схемі 22.

Схема 22



30

Стадія 1 – Одержання трет-бутилового ефіру {5-[(4-етиніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)гідроксиметил]піридин-2-іл}-дикарбамінової кислоти (163):

У круглодонній колбі 4-етиніл-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (161, 0,321 г, 1,08 ммоль) змішували з трет-бутиловим ефіром (5-формілпіридин-2-іл)-ди-карбамінової кислоти (162, 0,416 г, 1,29 ммоль), 2,1 мл метанолу та гідроксидом калію (0,302 г, 5,38 ммоль) та

35

перемішували при кімнатній температурі впродовж 24 годин. Реакцію нейтралізували 0,1N водною хлороводневою кислотою, потім екстрагували 3x в етилацетаті. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи метанолом та дихлорметаном. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки (163, 229 мг). МС (ІЕР) $[M-H]^+ = 337,2$.

Стадія 2 – Одержання 5-(4-етиніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіну (164):

У круглодонній колбі трет-бутиловий ефір {5-[(4-етиніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)гідроксиметил]піридин-2-іл}-ди-карбамінової кислоти (163, 0,225 г, 0,484 ммоль) змішували з трифтороцтовою кислотою (0,70 мл, 9,1 ммоль), триетилсиланом (1,8 мл, 11,0 ммоль) та 5,2 мл ацетонітрилу та реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 6 годин. Реакційну суміш виливали в воду та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар промивали сольовим розчином, потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи метанолом та дихлорметаном. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки (164, 57 мг). МС (ІЕР) $[M+H]^+ = 248,9$.

Стадія 3 – Одержання [5-(4-етиніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-1717):

У круглодонній колбі 5-(4-етиніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламін (164, 0,055 г, 0,22 ммоль) змішували з 6-трифторметилпіридин-3-карбальдегідом (160, 50,4 мг, 0,288 ммоль), 0,682 мл ацетонітрилу, трифтороцтовою кислотою (0,0853 мл, 1,11 ммоль) та триетилсиланом (0,212 мл, 1,33 ммоль) та реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 3 годин. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар промивали сольовим розчином, потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи метанолом та дихлорметаном. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки (P-1717, 9,3 мг). МС (ІЕР) $[M+H]^+ = 408,5$.

Додаткові сполуки отримували згідно способу по Схемі 22, можливо змінюючи умови, наприклад, будь-які розчинники, час проведення реакції, реагенти, температуру, умови обробки або інші реакційні параметри можна змінювати із застосуванням альтернативних розчинників, реагентом, часу проведення реакції, температури, умов обробки та т.д., які легкодоступні спеціалістам в даній галузі. Сполуки отримували з можливою заміною 6-трифторметилпіридин-3-карбальдегіду 160 на підходящий альдегід на стадії 3. Представлені нижче сполуки отримували за допомогою зазначеного способу. Сполуки, представлені нижче в таблиці, характеризували шляхом 1H та ^{13}C ЯМР спектроскопії, а також мас-спектрометрії.

[5-(4-етиніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-1711),

[5-(4-етиніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)амін (P-1712),

(6-хлорпіридин-3-ілметил)-[5-(4-етиніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-1713),

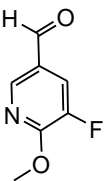
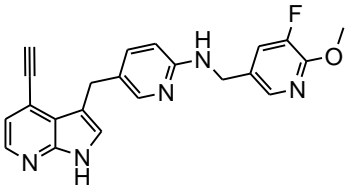
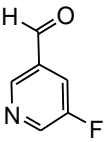
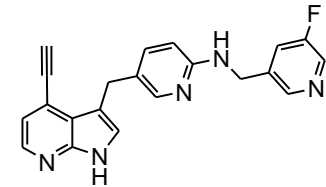
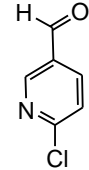
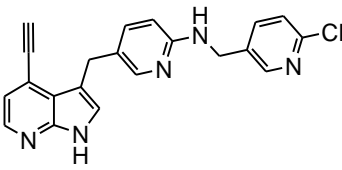
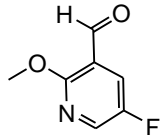
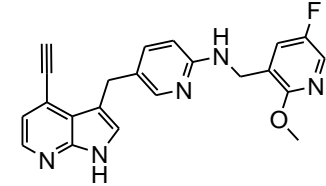
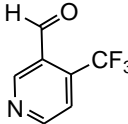
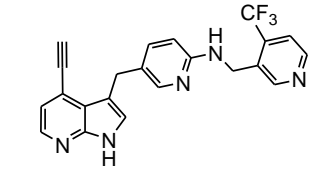
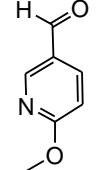
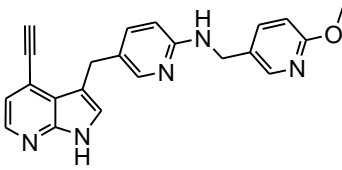
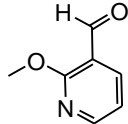
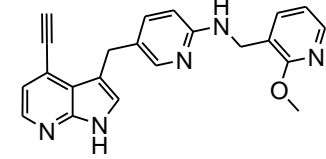
[5-(4-етиніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-1714),

[5-(4-етиніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-1715),

[5-(4-етиніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-1716) та

[5-(4-етиніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-1718).

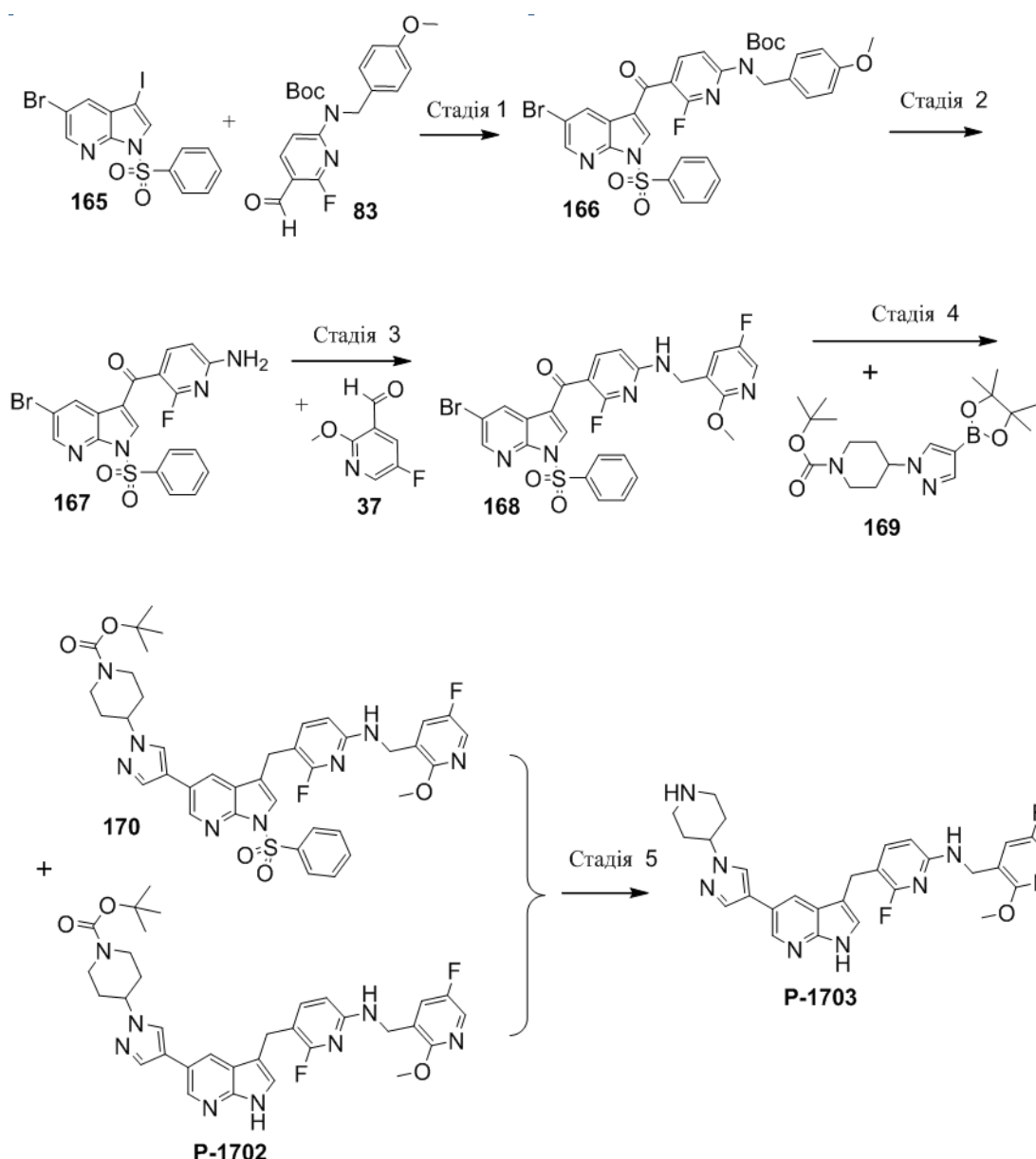
В наступній таблиці представлений альдегід (стовпчик 2), застосований на стадії 3 для одержання цільової сполуки (стовпчик 3). Номер сполуки представлений у стовпчику 1, виміряна маса представлена у стовпчику 4.

№ спол.	Альдегід	Сполука	МС (ІЕР) [M+H] ⁺
P-1711			
P-1712			
P-1713			
P-1714			
P-1715			
P-1716			
P-1718			

Приклад 23: Синтез (5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-(6-фтор-5-[5-(1-піперидин-4-іл-1Н-піразол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил]піридин-2-іл)аміну Р-1703.

5 (5-Фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-(6-фтор-5-[5-(1-піперидин-4-іл-1Н-піразол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил]піридин-2-іл)амін Р-1703 отримували у п'ять стадій з 1-бензолсульфоніл-5-бром-3-йод-1Н-піроло[2,3-б]піридину 165 та трет-бутилового ефіру (6-фтор-5-формілпіридин-2-іл)-(4-метоксибензил)карбамінової кислоти 83, як показано на Схемі 23.

Схема 23



5

Стадія 1 – Одержання трет-бутилового ефіру {5-[(1-бензолсульфоніл-5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)гідроксиметил]-6-фторпіридин-2-іл}-(4-метоксибензил)-карбамінової кислоти (166):

До розчину 1-бензолсульфоніл-5-бром-3-йод-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (165, 1,00 г, 2,16 ммоль) в 7 мл тетрагідрофурану при -50 °С в атмосфері азоту повільно додавали хлорид ізопропілмагнію (1,18 мл, 2,35 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 5 °С впродовж 70 хвилин, потім охолоджували до -45 °С та додавали трет-бутиловий ефір (6-фтор-5-формілпіридин-2-іл)-(4-метоксибензил)карбамінової кислоти (83, 0,678 г, 1,88 ммоль) в 3,0 мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури впродовж 2-3 годин. Реакційну суміш перемішували з 1Н водною лимонною кислотою та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином, потім сушили над сульфатом магнію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом та гексаном. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (166, 1,155 г). МС (ІЕР) $[M+H]^+$ = 696,4 та 698,3.

Стадія 2 – Одержання 5-(1-бензолсульфоніл-5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іламіну (167):

У круглодонній колбі трет-бутиловий ефір {5-[(1-бензолсульфоніл-5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)гідроксиметил]-6-фторпіридин-2-іл}-(4-метоксибензил)карбамінової кислоти (166, 1,15 г, 1,65 ммоль) змішували з 50 мл 1,2-дихлоретану, трифтороцтовою кислотою (0,635 мл, 8,24 ммоль) та триетилсиланом (1,32 мл, 8,24 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 20 годин, потім концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в 10 мл трифтороцтової кислоти та перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин, потім концентрували у вакуумі, змішували з водним бікарбонатом натрію та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар промивали бікарбонатом натрію, водою та сольовим розчином, потім сушили над сульфатом магнію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом та гексаном. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки (167, 403 мг). МС (ІЕР) $[M+H]^+$ = 460,8 та 462,8.

Стадія 3 – Одержання [5-(1-бензолсульфоніл-5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (168):

До 5-(1-бензолсульфоніл-5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іламіну (167, 0,342 г, 0,741 ммоль) в 10 мл ацетонітрилу додавали 5-фтор-2-метоксипіридин-3-карбальдегід (37, 0,118 г, 0,763 ммоль), триетилсилан (0,529 мл, 3,71 ммоль) та трифтороцтову кислоту (0,286 мл, 3,71 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80 °C впродовж 4 годин, потім концентрували у вакуумі, змішували з водним карбонатом калію та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином, потім сушили над сульфатом магнію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом та гексаном. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки у вигляді білуватої твердої речовини (168, 367 мг). МС (ІЕР) $[M+H]^+$ = 599,6 та 601,6.

Стадія 4 – Одержання трет-бутилового ефіру 4-[4-(1-бензолсульфоніл-3-{2-фтор-6-[(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)піразол-1-іл]піперидин-1-карбонової кислоти (170) та трет-бутилового ефіру 4-[4-(3-{2-фтор-6-[(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)піразол-1-іл]піперидин-1-карбонової кислоти (P-1702):

В пробірці для мікрохвильового реактора [5-(1-бензолсульфоніл-5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)амін (168, 218 мг, 0,363 ммоль) та трет-бутиловий ефір 4-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піразол-1-іл]піперидин-1-карбонової кислоти (169, 205 мг, 0,545 ммоль) змішували та додавали 2,22 мл ацетонітрилу та карбонат калію (1,11 мл, 1,0М у воді, 1,11 ммоль). Потім [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) (27 мг, 0,037 ммоль) додавали до реакційної суміші та нагрівали при 160 °C в мікрохвильовому реакторі впродовж 5 хвилин. Воду додавали та реакційну суміш екстрагували в етилацетаті. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином, потім сушили над сульфатом магнію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом та гексаном. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільових сполук (170, 137 мг) та (P-1702, 66 мг). 170 МС (ІЕР) $[M+H]^+$ = 770,7. P-1702 МС (ІЕР) $[M+H]^+$ = 631,1.

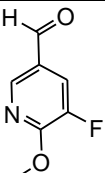
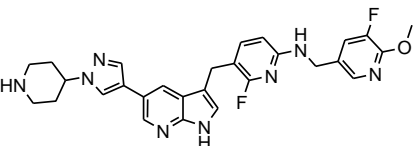
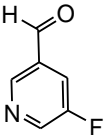
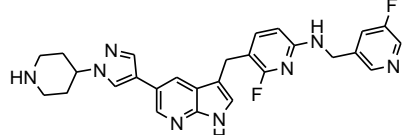
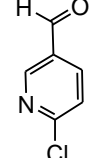
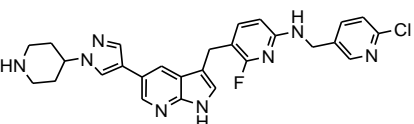
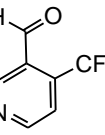
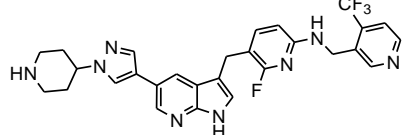
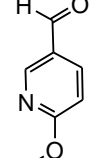
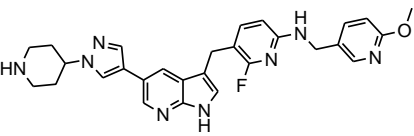
Стадія 5 – Одержання (5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-(6-фтор-5-[5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил]піридин-2-іл)аміну (P-1703):

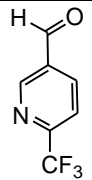
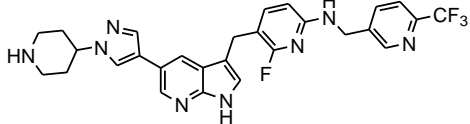
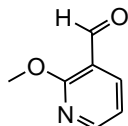
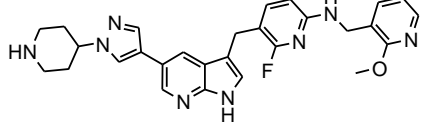
В пробірці трет-бутиловий ефір 4-[4-(1-бензолсульфоніл-3-{2-фтор-6-[(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)піразол-1-іл]піперидин-1-карбонової кислоти (170, 0,137 г, 0,178 ммоль) розчиняли в розчині гідроксиду калію (0,392 г, 6,99 ммоль) в 7,0 мл метанолу та реакційну суміш нагрівали при 50 °C впродовж 3 годин. 1H водну лимонну кислоту додавали, потім реакційну суміш екстрагували в етилацетаті. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином, потім сушили над сульфатом магнію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Трет-бутиловий ефір 4-[4-(3-{2-фтор-6-[(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)піразол-1-іл]піперидин-1-карбонової кислоти (P-1702, 56 мг, 0,0888 ммоль) змішували з отриманим залишком та 10 мл дихлорметану та додавали трифтороцтову кислоту (0,50 мл, 6,5 ммоль), потім перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Насичений водний бікарбонат натрію додавали до pH~8, потім концентрували у вакуумі та додавали етилацетат та воду. Органічний шар відділяли та промивали насиченим водним бікарбонатом натрію, потім сушили сульфатом магнію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (P-1703, 74 мг). МС (ІЕР) $[M+H]^+$ = 631,1.

Додаткові сполуки отримували згідно способу по Схемі 23, можливо змінюючи умови, наприклад, будь-які розчинники, час проведення реакції, реагенти, температуру, умови обробки або інші реакційні параметри можна змінювати із застосуванням альтернативних розчинників, реагентів, часу проведення реакції, температури, умов обробки та т.д., які легкодоступні спеціалістам в даній галузі. Сполуки отримували з можливою заміною 5-фтор-2-метоксипіридин-3-карбальдегіду 37 на підходящий альдегід на стадії 3. Представлені нижче сполуки отримували за допомогою зазначеного способу. Сполуки, представлені нижче в таблиці, характеризували шляхом ^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопії, а також мас-спектрометрії.

(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-{6-фтор-5-[5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил]піридин-2-іл}амін (P-1704),
 {6-фтор-5-[5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил]піридин-2-іл}-(5-фторпіридин-3-ілметил)амін (P-1705),
 (6-хлорпіридин-3-ілметил)-{6-фтор-5-[5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил]піридин-2-іл}амін (P-1706),
 {6-фтор-5-[5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил]піридин-2-іл}-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-1707),
 {6-фтор-5-[5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил]піридин-2-іл}-(6-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-1708),
 {6-фтор-5-[5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил]піридин-2-іл}-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-1709) та
 {6-фтор-5-[5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил]піридин-2-іл}-(2-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-1710).

В наступній таблиці представлений альдегід (стовпчик 2), застосовний на стадії 3 для одержання цільової сполуки (стовпчик 3). Номер сполуки представлений у стовпчику 1, виміряна маса представлена у стовпчику 4.

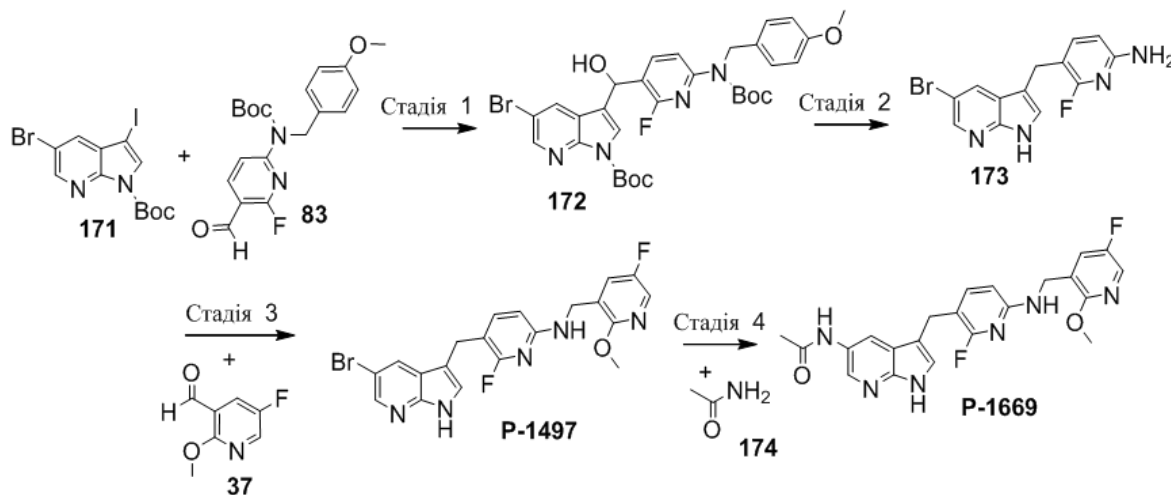
№ сполуки	Альдегід	Сполука	МС (ІЕР) $[\text{M}+\text{H}]^+$
P-1704			
P-1705			
P-1706			
P-1707			
P-1708			

P-1709			
P-1710			

Приклад 24: Синтез N-(3-{2-фтор-6-[(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)ацетаміду P-1669.

N-(3-{2-фтор-6-[(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)ацетамід P-1669 отримували у чотири стадії з трет-бутилового ефіру 5-бром-3-йодпіроло[2,3-b]піридин-1-карбонової кислоти 171 та трет-бутилового ефіру (6-фтор-5-формілпіридин-2-іл)-(4-метоксибензил)карбамінової кислоти 83, як показано на Схемі 24.

Схема 24



Стадія 1 – Одержання трет-бутилового ефіру 5-бром-3-{[6-[трет-бутоксикарбоніл-(4-метоксибензил)аміно]-2-фторпіридин-3-іл]гідроксиметил}піроло[2,3-b]піридин-1-карбонової кислоти (172):

До трет-бутилового ефіру 5-бром-3-йодпіроло[2,3-b]піридин-1-карбонової кислоти (171, 1 екв.) в 500 мл тетрагідрофурану в атмосфері азоту при -20 °C додавали хлорид ізопропілмагнію (1,2 екв.). Реакційну суміш залишали нагріватися до 0 °C впродовж 30 хвилин, потім охолоджували до -40 °C, потім додавали трет-бутиловий ефір (6-фтор-5-формілпіридин-2-іл)-(4-метоксибензил)карбамінової кислоти (83, 0,8 екв.). Реакційну суміш залишали нагріватися до 0 °C впродовж години, потім гасили сольовим розчином та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 2 – Одержання 5-(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іламіну (173):

До трет-бутилового ефіру 5-бром-3-{[6-[трет-бутоксикарбоніл-(4-метоксибензил)аміно]-2-фторпіридин-3-іл]гідроксиметил}піроло[2,3-b]піридин-1-карбонової кислоти (172, 1 екв.) в 451 мл ацетонітрилу додавали триетилсилан (10 екв.) та трифтороцтову кислоту (10 екв.). Реакційну суміш перемішували при 80 °C впродовж декількох годин, потім концентрували у вакуумі. Отриману речовину поміщали в 250 мл дихлорметану та додавали 250 мл трифтороцтової кислоти, потім перемішували при кипінні зі зворотним холодильником впродовж декількох годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, отриману речовину поміщали в етилацетат та екстрагували шляхом додавання насиченого водного карбонату калію. Органічний шар концентрували у вакуумі, отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на

силікагелі, елююючи 0-5 % розчинами метанолу в дихлорметані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки.

Стадія 3 – Одержання [5-(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-1497):

До 5-(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іламіну (173, 1 екв.) та 5-фтор-2-метоксипіридин-3-карбальдегіду (37, 1 екв.) додавали триетилсилан (4 екв.) та трифтороцтову кислоту (4 екв.). Реакційну суміш перемішували при 80 °C впродовж декількох годин, потім концентрували у вакуумі. Отриману речовину поміщали в етилацетат та екстрагували шляхом додавання водного карбонату калію. Органічний шар концентрували у вакуумі, потім розтирали з дихлорметаном з одержанням цільової сполуки.

Стадія 4 – Одержання N-(3-{2-фтор-6-[(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)ацетаміду (P-1669):

[5-(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-1497, 1 екв.) розчиняли в 25 мл діоксану в герметичній пробірці. Карбонат цезію (2,1 екв.), йодид міді (I) (1,5 екв.), ацетамід (174, 22 екв.) та N,N'-диметилетилендіамін (17 екв.) додавали. Пробірку закривали та нагрівали при 100 °C впродовж ночі. Реакційну суміш додавали в етилацетат та сольовий розчин та екстрагували. Органічний шар концентрували у вакуумі, отриману речовину розчиняли в дихлорметані та очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елююючи 0-10 % розчинами метанолу в дихлорметані. Відповідні фракції концентрували, речовину розчиняли в тетрагідрофурані для додаткового очищення на колонці C18 з оберненою фазою, елююючи 0-100 % розчинами метанол (що містить 10 % тетрагідрофурану)/вода. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі. Отриману речовину розтирали з метил-трет-бутиловим ефіром, фільтрували, промиваючи метил-трет-бутиловим ефіром, потім гептаном. Тверду речовину сушили у вакуумі з одержанням цільової сполуки.

Додаткові сполуки отримували згідно способу по Схемі 24, можливо змінюючи умови, наприклад, будь-які розчинники, час проведення реакції, реагенти, температуру, умови обробки або інші реакційні параметри можна змінювати із застосуванням альтернативних розчинників, реагентів, часу проведення реакції, температури, умов обробки та т.д., які легкодоступні спеціалістам в даній галузі. Сполуки отримували з можливою заміною 5-фтор-2-метоксипіридин-3-карбальдегіду 37 на підходящий альдегід на стадії 3 та з можливою заміною ацетаміду 174 на метансульфонамід на стадії 4. Представлені нижче сполуки отримували за допомогою зазначеного способу. Сполуки, представлені нижче в таблиці, характеризували шляхом ¹H та ¹³C ЯМР спектроскопії, а також мас-спектрометрії.

N-(3-{2-фтор-6-[(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)ацетамід (P-1670),

N-(3-{2-фтор-6-[(5-фторпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)ацетамід (P-1671),

N-(3-{6-[(6-хлорпіридин-3-ілметил)аміно]-2-фторпіридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)ацетамід (P-1672),

N-(3-{2-фтор-6-[(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)ацетамід (P-1673),

N-(3-{2-фтор-6-[(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)ацетамід (P-1674),

N-(3-{2-фтор-6-[(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)ацетамід (P-1675),

N-(3-{2-фтор-6-[(2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)ацетамід (P-1676),

N-(3-{2-фтор-6-[(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)метансульфонамід (P-1677),

N-(3-{2-фтор-6-[(5-фторпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)метансульфонамід (P-1678),

N-(3-{6-[(6-хлорпіридин-3-ілметил)аміно]-2-фторпіридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)метансульфонамід (P-1679),

N-(3-{2-фтор-6-[(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)метансульфонамід (P-1680),

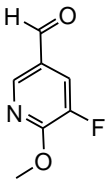
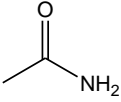
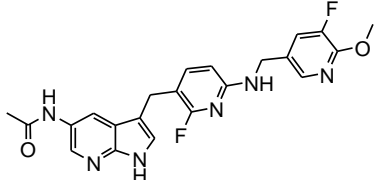
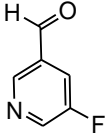
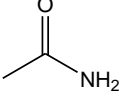
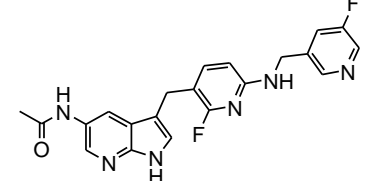
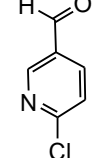
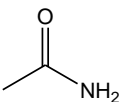
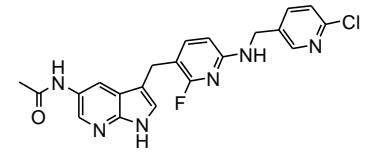
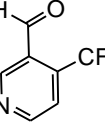
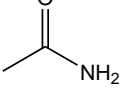
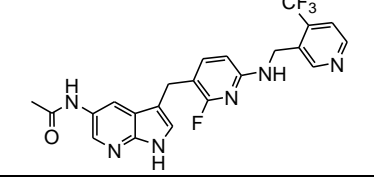
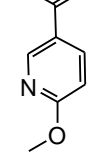
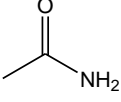
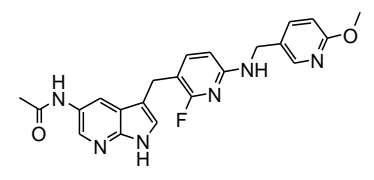
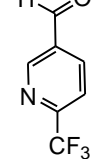
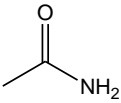
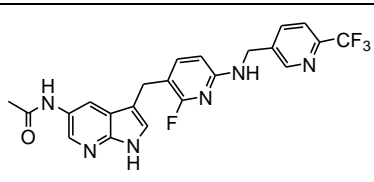
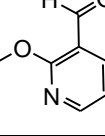
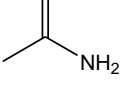
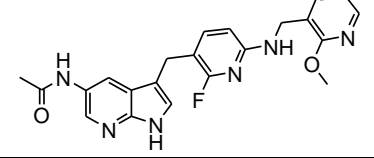
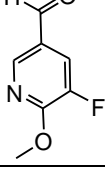
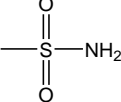
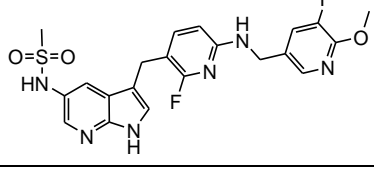
N-(3-{2-фтор-6-[(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)метансульфонамід (P-1681),

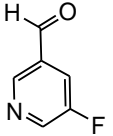
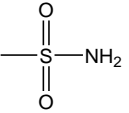
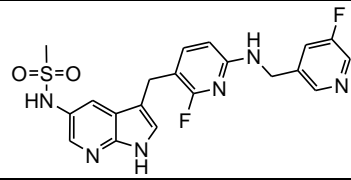
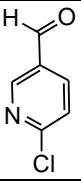
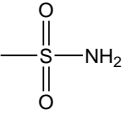
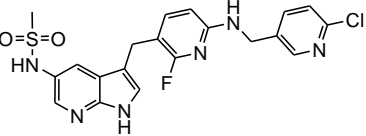
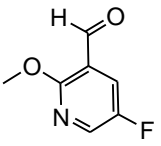
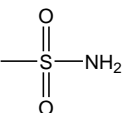
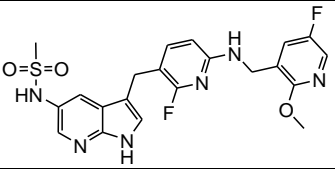
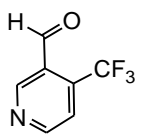
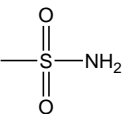
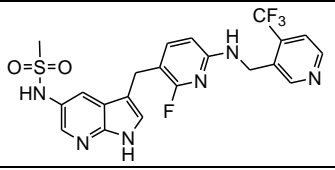
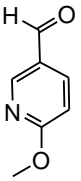
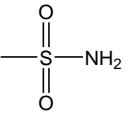
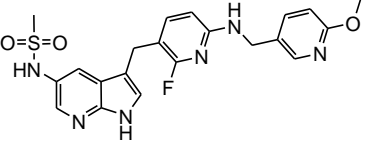
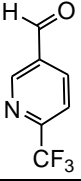
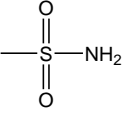
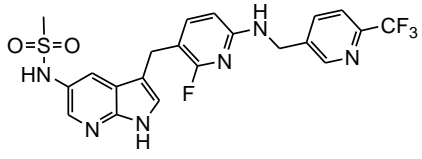
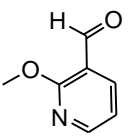
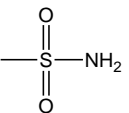
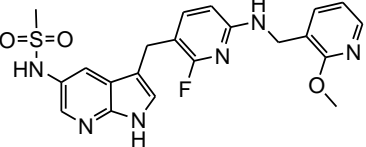
N-(3-{2-фтор-6-[(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)метансульфонамід (P-1682),

N-(3-{2-фтор-6-[(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)метансульфонамід (P-1683) та

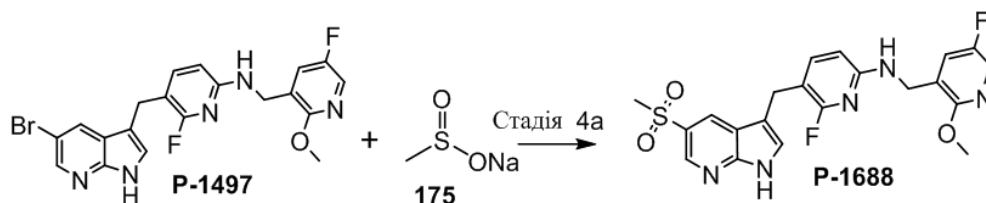
N-(3-{2-фтор-6-[(2-метокіпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)метансульфонамід (P-1684).

5 В наступній таблиці представлений альдегід (стовпчик 2), застосовний на стадії 2, та ацетамід або метансульфонамід (стовпчик 3), застосовні на стадії 4 для одержання цільової сполуки (стовпчик 4). Номер сполуки представлений у стовпчику 1, виміряна маса представлена у стовпчику 5.

№ сполуки	Альдегід	Стадія 4	Сполука	МС (ІЕР) [M+H] ⁺
P-1670				
P-1671				
P-1672				
P-1673				
P-1674				
P-1675				
P-1676				
P-1677				

P-1678				
P-1679				
P-1680				
P-1681				
P-1682				
P-1683				
P-1684				

5 [6-фтор-5-(5-метансульфоніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)амін P-1688 отримували з [5-(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміну P-1497 за допомогою наступної стадії 4a.

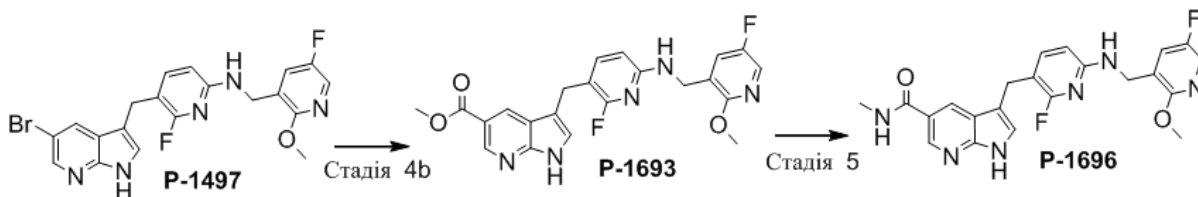


Стадія 4a – Одержання [6-фтор-5-(5-метансульфоніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-1688):

10 [5-(5-Бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-1497, 1 екв.) розчиняли в 5 мл диметилсульфоксиду в герметичній пробірці. Йодид міді (I) (0,2 екв.), L-пролін (0,2 екв.), метансульфінат натрію (175, 1,2 екв.) та гідроксид натрію (0,2 екв.) додавали. Пробірку закривали та нагрівали при 100 °C впродовж ночі, потім додатково додавали йодид міді (I) (0,2 екв.), L-пролін (0,2 екв.), метансульфінат

натрію (1,2 екв.) та гідроксид натрію (0,2 екв.) та реакційну суміш герметизували та нагрівали при 120 °C впродовж ночі. Реакційну суміш додавали в етилацетат та сольовий розчин та екстрагували. Органічний шар концентрували у вакуумі та отриману речовину розчиняли в тетрагідрофурані для очищення на колонці C18 з оберненою фазою, елюючи 0-100 % розчинами метанол (що містить 10 % тетрагідрофурани)/вода. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі. Отриману речовину розтирали з метил-трет-бутиловим ефіром та фільтрували, промиваючи метил-трет-бутиловим ефіром, потім гептаном. Тверду речовину сушили у вакуумі з одержанням цільової сполуки.

Метиламід 3-{2-фтор-6-[(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти P-1696 отримували з [5-(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміну P-1497 за допомогою наведених нижче стадій 4b та 5.



Стадія 4b – Одержання метилового ефіру 3-{2-фтор-6-[(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти (P-1693):

В 2 л бомбі Парра [5-(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-1497, 1 екв.), триетиламін (2 екв.) та [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) (0,03 екв.) змішували з 300 мл метанолу. Реакційну суміш нагрівали при 100 °C та 100 psi монооксиду вуглецю впродовж ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, поміщали в етилацетат та промивали водою. Органічний шар концентрували у вакуумі, залишок розчиняли в дихлорметані та очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 0-10 % розчинами метанолу в дихлорметані. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі з одержанням цільової сполуки.

Стадія 5 – Одержання метиламіду 3-{2-фтор-6-[(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти (P-1696):

Метилловий ефір 3-{2-фтор-6-[(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти (P-1693, 1 екв.) суспендували в метиламіні (2Н в метанолі, 15 екв.) в герметичній пробірці, закривали та нагрівали при 50 °C впродовж ночі. Додатково додавали метиламін (2Н в метанолі, 15 екв.) та нагрівали при 50 °C впродовж ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, залишок розчиняли в тетрагідрофурані для очищення на колонці C18 з оберненою фазою, елюючи 0-100 % розчинами метанол (що містить 10 % тетрагідрофурани)/вода. Відповідні фракції об'єднували та концентрували у вакуумі. Отриману речовину розтирали з сумішшю етилацетат/гептан та фільтрували, промиваючи гептаном. Тверду речовину сушили у вакуумі з одержанням цільової сполуки.

Додаткові сполуки отримували згідно способу за Схемою 24 із застосуванням стадії 4a або стадії 4b та стадії 5, можливо змінюючи умови, наприклад, будь-які розчинники, час проведення реакції, реагенти, температуру, умови обробки або інші реакційні параметри можна змінювати із застосуванням альтернативних розчинників, реагентів, часу проведення реакції, температури, умов обробки та т.д., які легкодоступні спеціалістам в даній галузі. Сполуки отримували з можливою заміною 5-фтор-2-метоксипіридин-3-карбальдегіда 37 на підходящий альдегід на стадії 3. Представлені нижче сполуки отримували за допомогою зазначеного способу. Сполуки, представлені нижче в таблиці, характеризували шляхом ¹H та ¹³C ЯМР спектроскопії, а також мас-спектрометрії.

[6-фтор-5-(5-метансульфоніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-1685),

[6-фтор-5-(5-метансульфоніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)амін (P-1686),

(6-хлорпіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метансульфоніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-1687),

[6-фтор-5-(5-метансульфоніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-1689),

[6-фтор-5-(5-метансульфоніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-1690),

[6-фтор-5-(5-метансульфоніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-1691),

5 [6-фтор-5-(5-метансульфоніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-1692),

метиламід 3-{2-фтор-6-[(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти (P-1694),

10 метиламід 3-{2-фтор-6-[(5-фторпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти (P-1695),

метиламід 3-{6-[(6-хлорпіридин-3-ілметил)аміно]-2-фторпіридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти (P-1697),

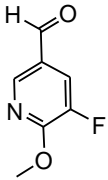
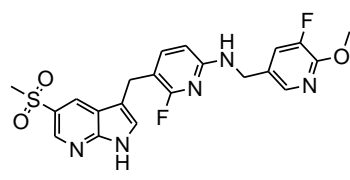
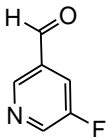
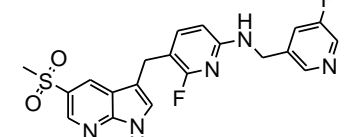
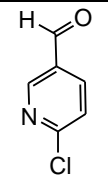
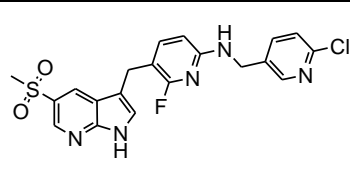
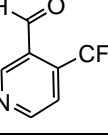
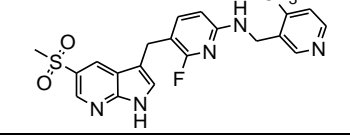
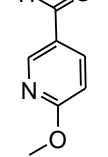
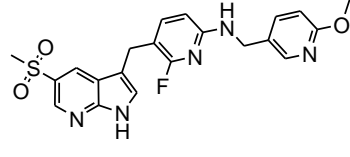
метиламід 3-{2-фтор-6-[(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти (P-1698),

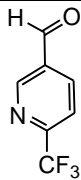
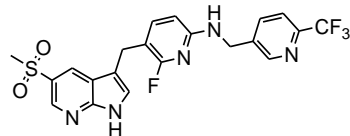
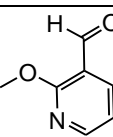
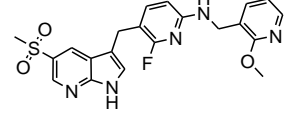
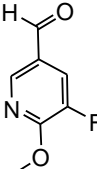
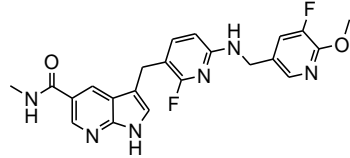
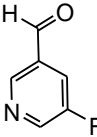
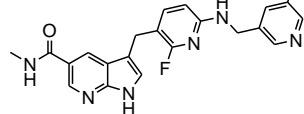
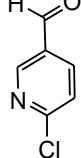
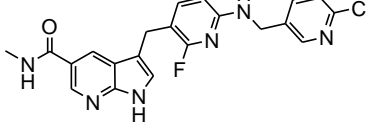
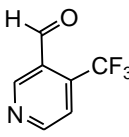
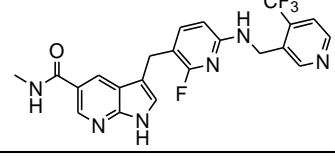
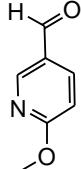
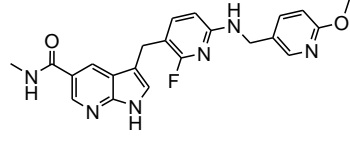
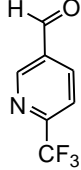
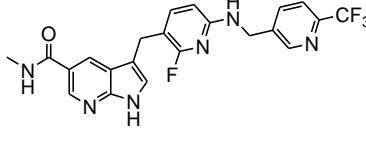
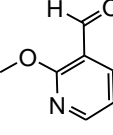
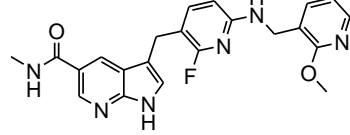
15 метиламід 3-{2-фтор-6-[(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти (P-1699),

метиламід 3-{2-фтор-6-[(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти (P-1700) та

20 метиламід 3-{2-фтор-6-[(2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти (P-1701).

В наступній таблиці представлений альдегід (стовпчик 2), застосовний на стадії 3, та застосовні замість стадії 4 стадія 4a або стадії 4b/5 (стовпчик 3) одержання цільової сполуки (стовпчик 4). Номер сполуки представлений у стовпчику 1, виміряна маса представлена у стовпчику 5.

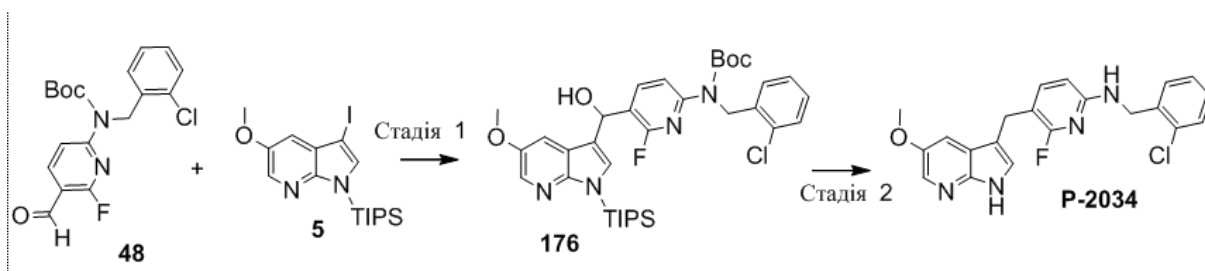
№ сполуки	Альдегід	Стадії, які застосовувались	Сполука	МС (ІЕР) [M+H] ⁺
P-1685		4a		
P-1686		4a		
P-1687		4a		
P-1689		4a		
P-1690		4a		

P-1691		4a		
P-1692		4a		
P-1694		4b/5		
P-1695		4b/5		
P-1697		4b/5		
P-1698		4b/5		
P-1699		4b/5		
P-1700		4b/5		
P-1701		4b/5		

Приклад 25: Синтез (2-хлорбензил)-[6-фтор-5-(5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну P-2034.

5 (2-Хлорбензил)-[6-фтор-5-(5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін P-2034 отримували у дві стадії з трет-бутилового ефіру (2-хлорбензил)-(6-фтор-5-формілпіридин-2-іл)карбамінової кислоти 48 та 3-йод-5-метокси-1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридину 5, як показано на Схемі 25.

Стадія 25



Стадія 1 – Одержання трет-бутилового ефіру (2-хлорбензил)-{6-фтор-5-[гідрокси-(5-метокси-1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)метил]піридин-2-іл}карбамінової кислоти (176):

До 3-йод-5-метокси-1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридину (5, 0,49 г, 1,14 ммоль) в 6,8 мл тетрагідрофурану при -50°C в атмосфері азоту повільно додавали хлорид ізопропілмагнію (0,569 мл, 2,0М в тетрагідрофурані, 1,14 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до 5°C впродовж 70 хвилин, потім охолоджували до -60°C та додавали трет-бутиловий ефір (2-хлорбензил)-(6-фтор-5-формілпіридин-2-іл)карбамінової кислоти (48, 0,23 г, 0,63 ммоль) в 30,0 мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури впродовж 1 години, потім виливали в водний хлорид амонію та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 20-100 % розчинами етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували, розчинники видаляли у вакуумі з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (176, 0,400 г). МС (ІЕР) $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 669,4$.

Стадія 2 – Одержання (2-хлорбензил)-[6-фтор-5-(5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2034):

До трет-бутилового ефіру (2-хлорбензил)-{6-фтор-5-[гідрокси-(5-метокси-1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)метил]піридин-2-іл}карбамінової кислоти (176, 400 мг, 0,598 ммоль) в 20,0 мл дихлорметану додавали триетилсилан (2,00 мл, 12,5 ммоль) та трифтороцтову кислоту (1,00 мл, 13,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин, потім виливали в водний карбонат калію та екстрагували в етилацетаті. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 20-100 % розчинами етилацетату в гексані. Відповідні фракції об'єднували, розчинники видаляли у вакуумі з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (P-2034, 60,7 мг). МС (ІЕР) $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 397,1$.

Додаткові сполуки отримували згідно способу по Схемі 25, можливо змінюючи умови, наприклад, будь-які розчинники, час проведення реакції, реагенти, температуру, умови обробки або інші реакційні параметри можна змінювати із застосуванням альтернативних розчинників, реагентів, часу проведення реакції, температури, умов обробки та т.д., які легкодоступні спеціалістам в даній галузі. Сполуки отримували із застосуванням підходящого 3-йод-1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридину замість 3-йод-5-метокси-1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридину 5 та підходящого альдегіду замість трет-бутилового ефіру (2-хлорбензил)-(6-фтор-5-формілпіридин-2-іл)карбамінової кислоти 48 на стадії 1. Представлені нижче сполуки отримували за допомогою зазначеного способу. Сполуки, представлені нижче в таблиці, характеризували шляхом ^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопії, а також мас-спектрометрії.

(6-хлорпіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-1499),

(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-1500),

[6-фтор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-1501),

(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-1513),

(5-фторпіридин-3-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-1514),

(6-хлорпіридин-3-ілметил)-[5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-1515),

[illegible]

[illegible]

- (2-хлорбензил)-[6-фтор-5-(4-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2035),
 (2-хлорбензил)-[5-(4-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2036),
 (4-хлорбензил)-[6-фтор-5-(4-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін
 5 (P-2037),
 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-2038),
 (5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2040),
 10 (5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2042),
 [6-фтор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метокси-піридин-3-ілметил)амін (P-2043),
 (5-хлорпіридин-2-ілметил)-[6-фтор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін
 15 (P-2044),
 [6-фтор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-2045),
 (5-хлорпіридин-2-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-піридин-2-іл]амін (P-2047),
 20 (5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2048),
 (5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2049),
 (4-хлорбензил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін
 25 (P-2050),
 (2-хлорбензил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2051),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-2052),
 30 (6-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-2057),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-[(S)-1-(4-фторфеніл)етил]амін (P-2058),
 (5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-
 35 піримідин-2-іл]амін (P-2061),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-трифторметил-піридин-3-ілметил)амін (P-2062),
 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-2063),
 40 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-2064),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метоксипіридин-4-ілметил)амін (P-2065),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метилпіридин-4-ілметил)амін (P-2067),
 45 [5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-2070),
 (5-фтор-2-метоксипіридин-4-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]амін (P-2071),
 50 (5-фтор-2-метоксипіридин-4-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-піримідин-2-іл]амін (P-2072),
 (5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-піримідин-2-іл]амін (P-2073),
 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(2-метилпіридин-4-ілметил)амін (P-2075),
 55 (5-фтор-2-метоксипіридин-4-ілметил)-[5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-2135),
 (5-фтор-2-метоксипіридин-4-ілметил)-[5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]амін (P-2136),

[3-метокси-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметил-піридин-3-ілметил)амін (P-2143),

[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-2144),

5 [5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-2145),

[3-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметил-піридин-3-ілметил)амін (P-2146),

10 [3-фтор-5-(5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметил-піридин-3-ілметил)амін (P-2147),

[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-2152),

(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]амін (P-2153),

15 [5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-2154),

(6-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]амін (P-2155),

20 3-{[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іламіно]метил}-5-фтор-1-метил-1H-піридин-2-он (P-2157),

[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-2158),

(2-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]амін (P-2159),

25 (6-метоксипіридин-2-ілметил)-[5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]амін (P-2162),

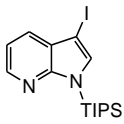
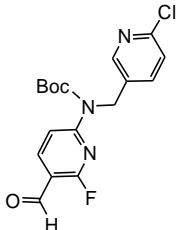
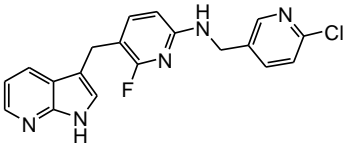
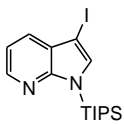
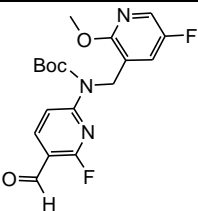
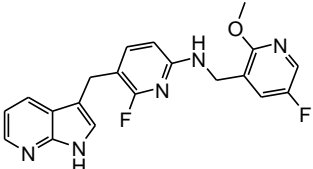
[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-метоксипіридин-2-ілметил)амін (P-2163),

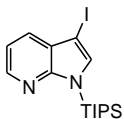
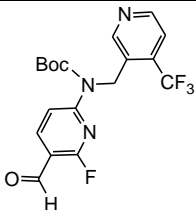
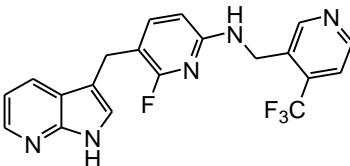
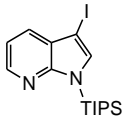
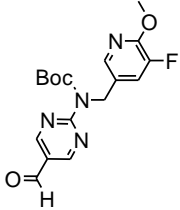
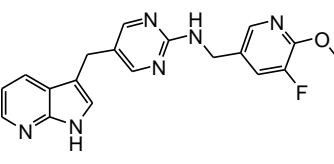
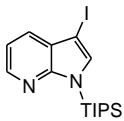
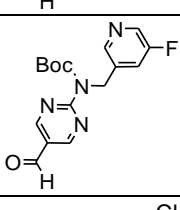
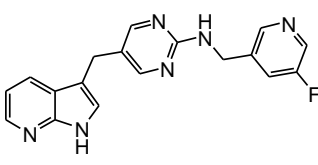
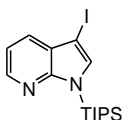
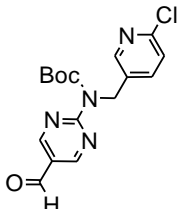
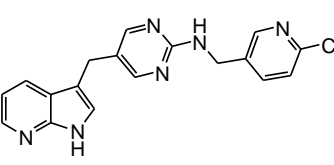
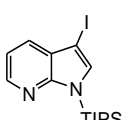
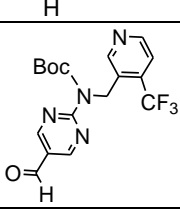
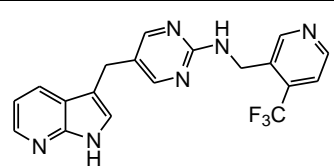
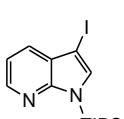
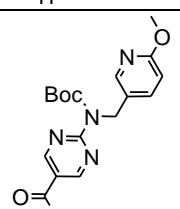
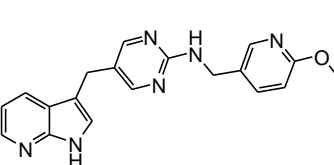
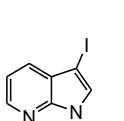
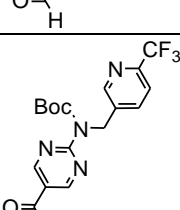
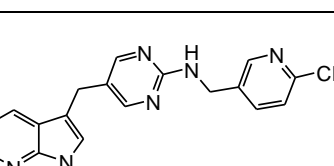
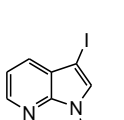
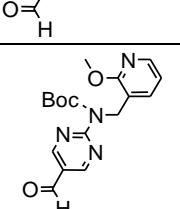
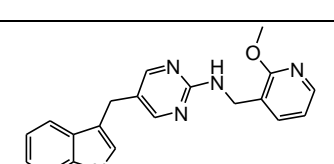
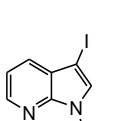
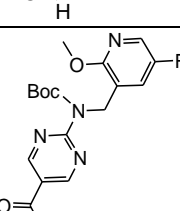
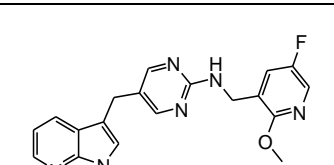
30 [5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(2,6-диметоксипіридин-3-ілметил)амін (P-2164),

[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)амін (P-2165) та

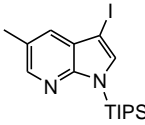
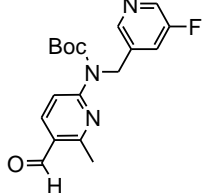
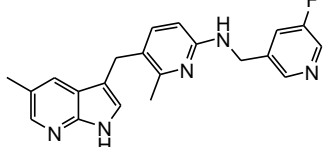
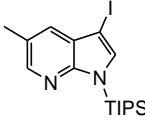
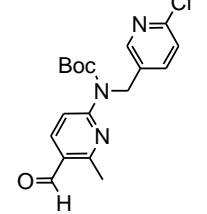
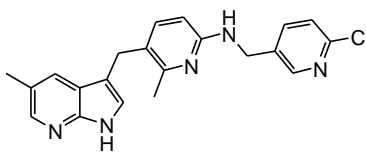
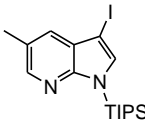
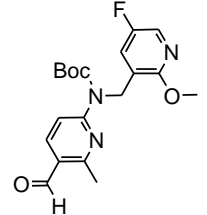
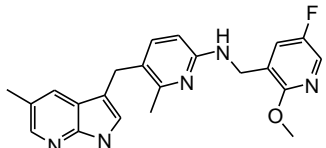
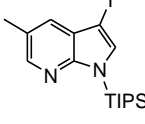
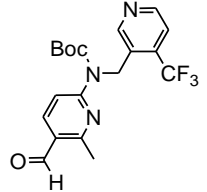
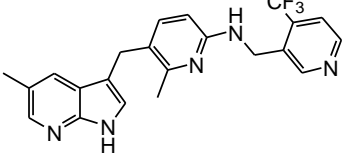
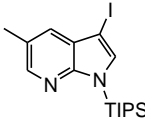
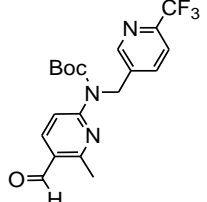
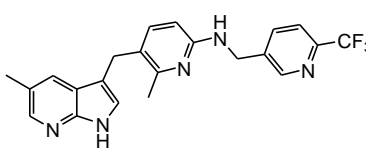
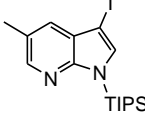
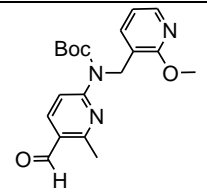
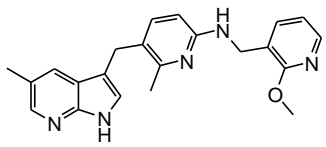
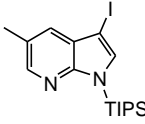
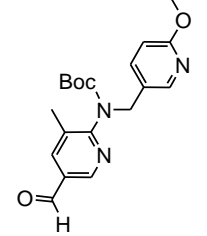
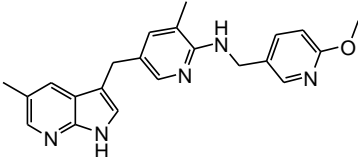
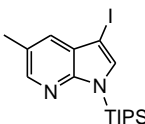
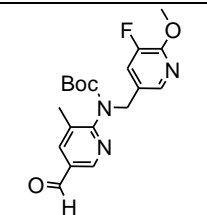
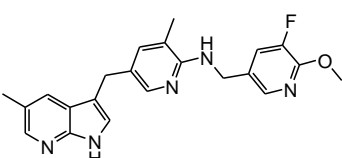
[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-3-фторпіридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)амін (P-2172).

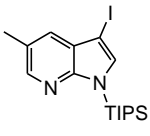
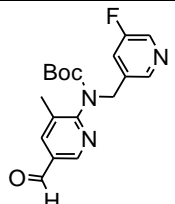
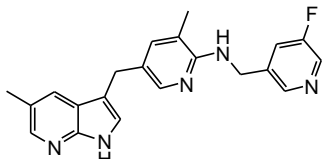
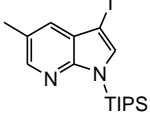
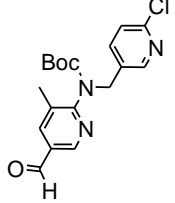
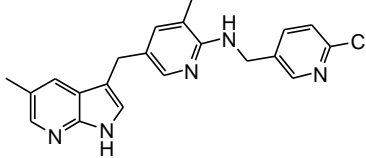
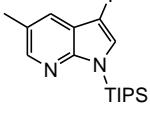
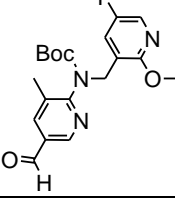
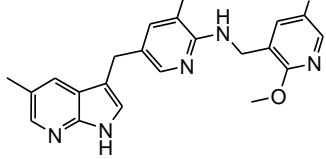
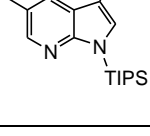
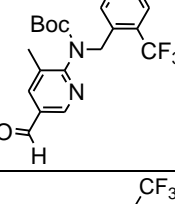
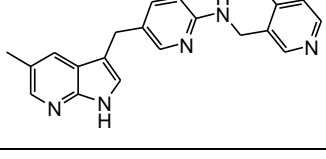
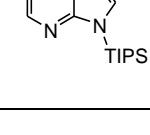
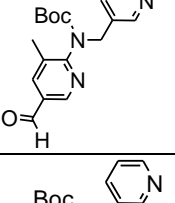
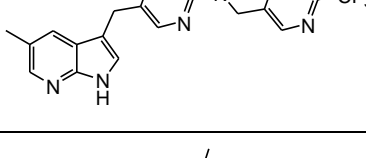
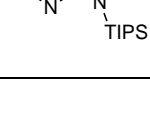
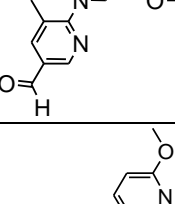
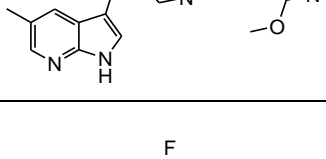
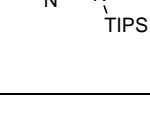
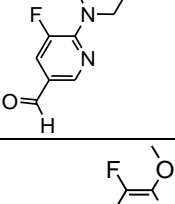
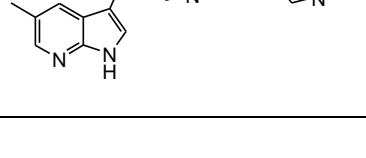
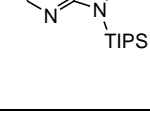
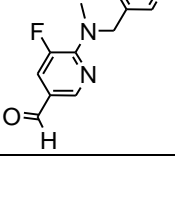
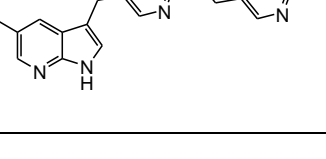
35 В наступній таблиці представлені 1H-піроло[2,3-b]піридин (стовпчик 2) та альдегід (стовпчик 3), застосовні на стадії 1 для одержання цільової сполуки (стовпчик 4). Номер сполуки представлений у стовпчику 1, виміряна маса представлена у стовпчику 5.

№ сполуки	1H-піроло[2,3-b]піридин	Альдегід	Структура сполуки	МС (ІЕР) [M+H] ⁺
P-1499				
P-1500				

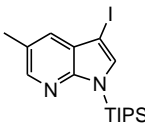
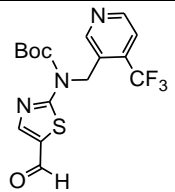
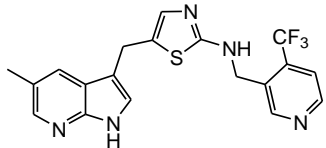
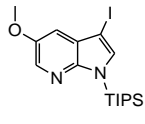
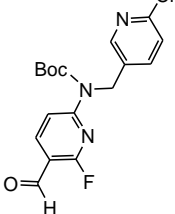
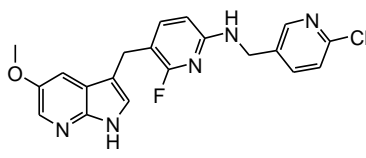
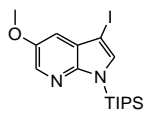
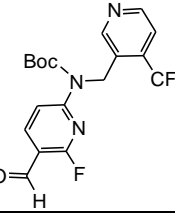
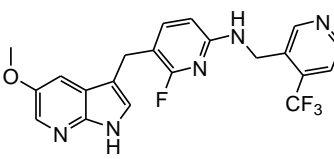
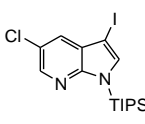
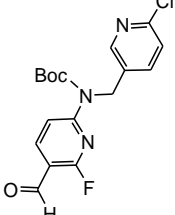
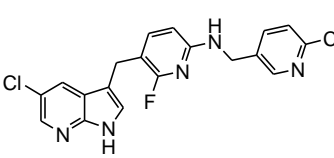
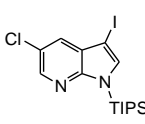
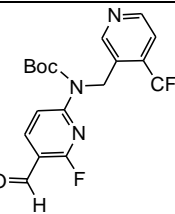
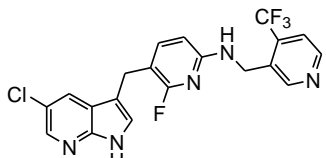
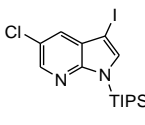
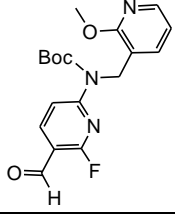
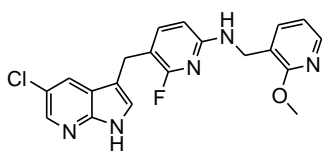
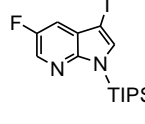
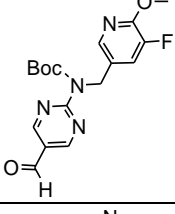
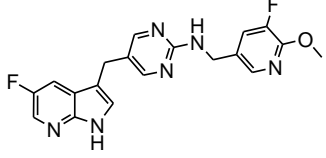
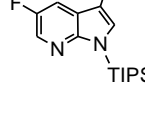
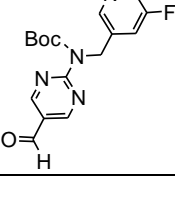
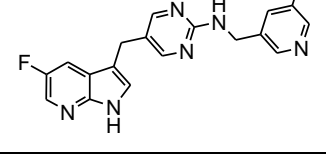
P-1501				
P-1513				
P-1514				
P-1515				
P-1516				
P-1517				
P-1518				
P-1519				
P-1520				

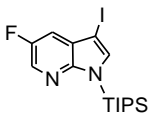
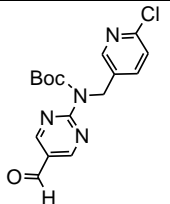
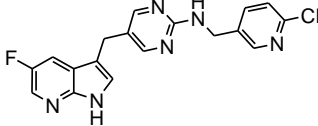
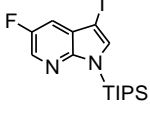
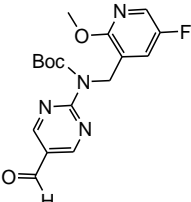
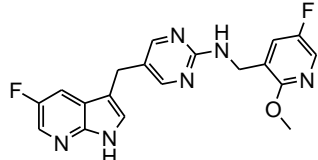
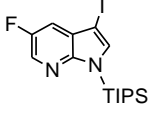
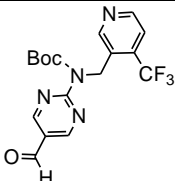
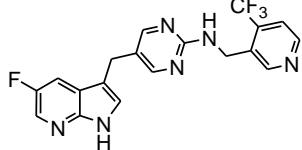
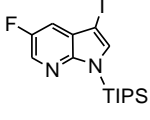
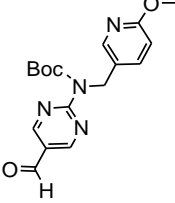
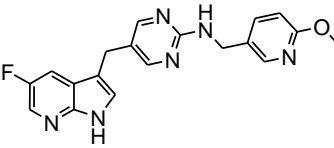
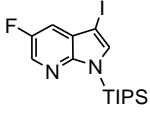
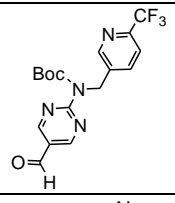
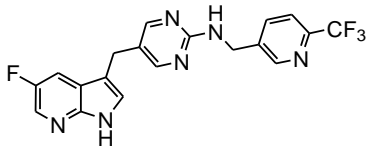
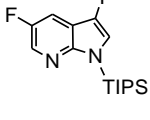
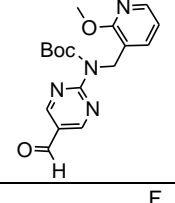
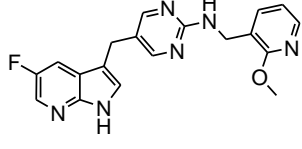
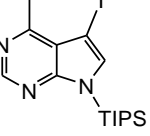
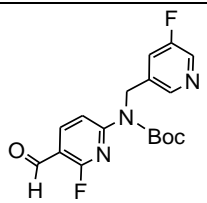
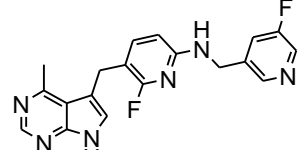
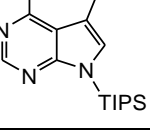
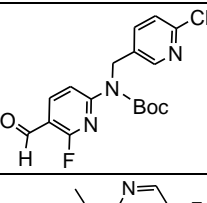
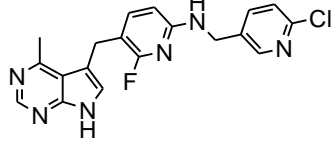
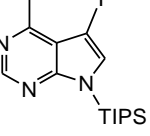
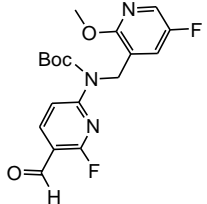
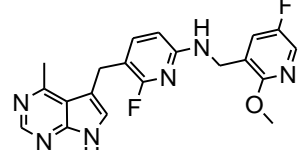
P-1521				
P-1522				
P-1523				
P-1524				
P-1525				
P-1526				
P-1527				
P-1532				
P-1533				

P-1534				
P-1535				
P-1536				
P-1537				
P-1538				
P-1539				
P-1554				374,4
P-1555				

P-1556				
P-1557				
P-1558				
P-1559				
P-1560				
P-1561				
P-1562				378,0
P-1563				

P-1564				
P-1565				
P-1566				
P-1567				
P-1568				
P-1579				
P-1580				
P-1581				

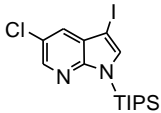
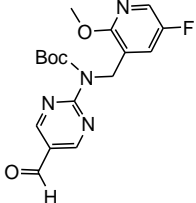
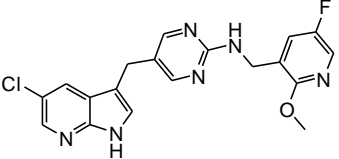
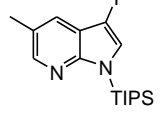
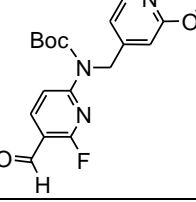
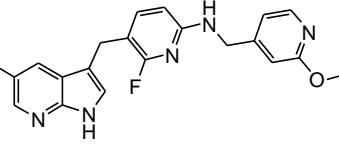
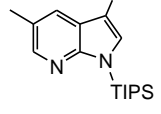
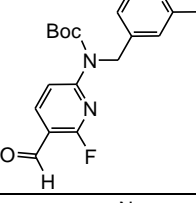
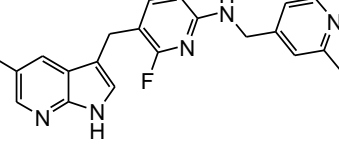
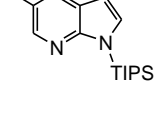
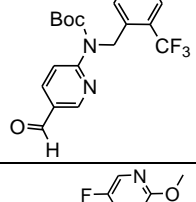
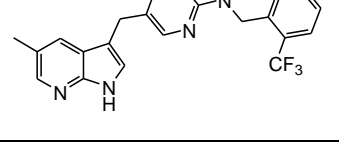
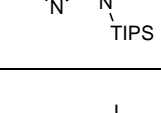
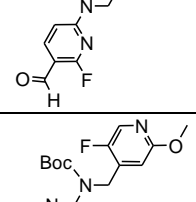
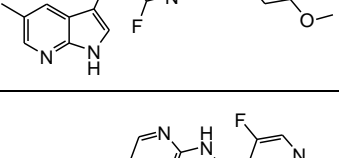
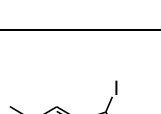
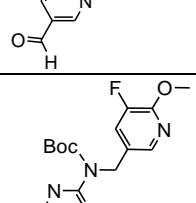
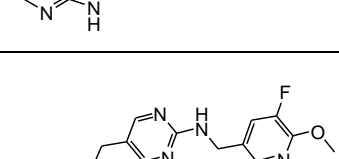
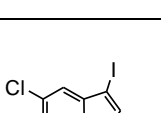
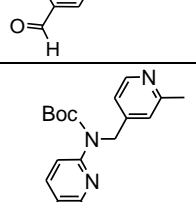
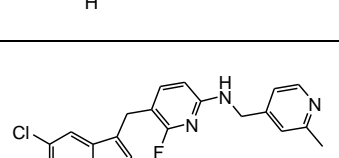
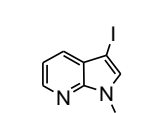
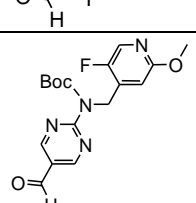
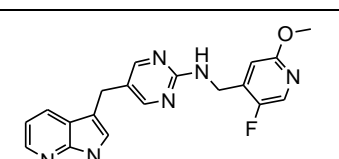
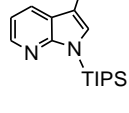
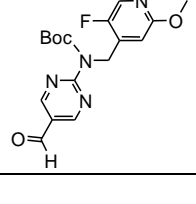
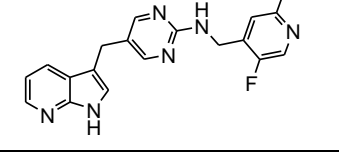
P-1582				
P-1597				
P-1598				
P-1607				
P-1608				
P-1609				
P-1630				
P-1631				

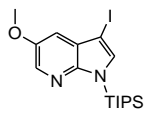
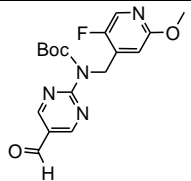
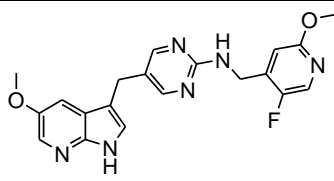
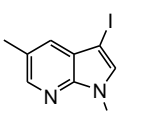
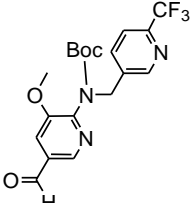
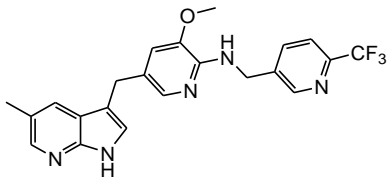
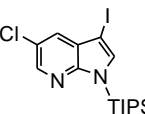
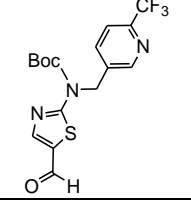
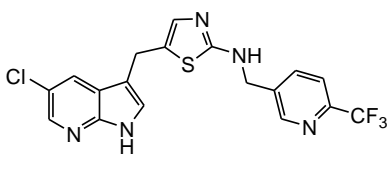
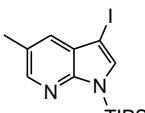
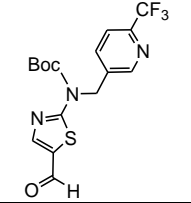
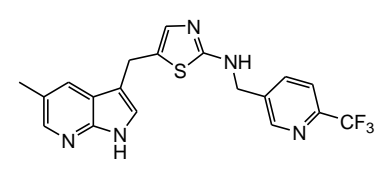
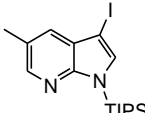
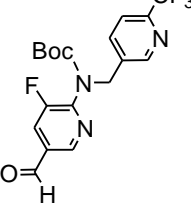
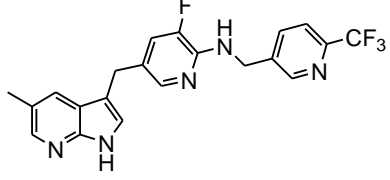
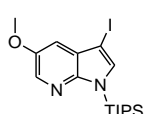
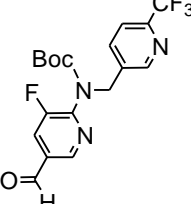
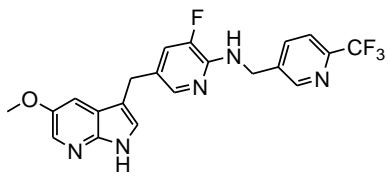
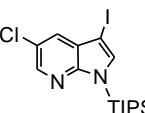
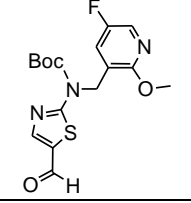
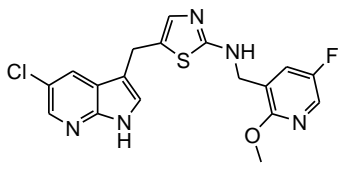
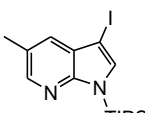
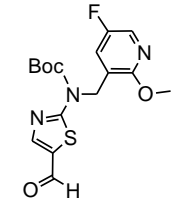
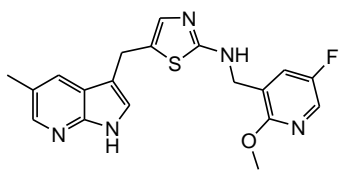
P-1632				
P-1633				
P-1634				
P-1635				
P-1636				
P-1637				
P-1727				
P-1728				
P-1729				

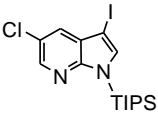
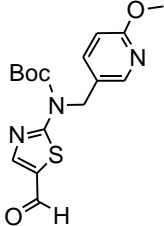
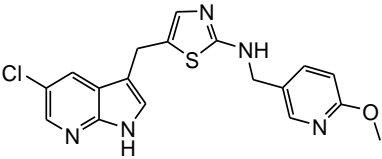
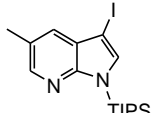
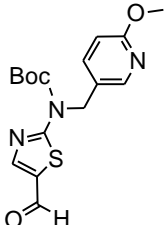
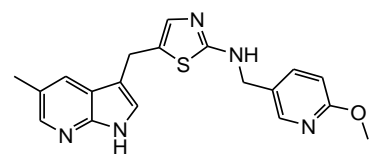
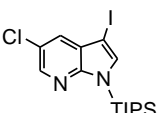
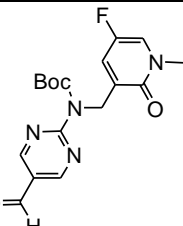
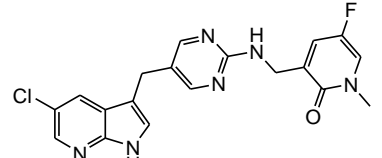
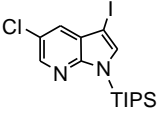
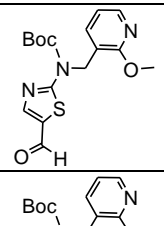
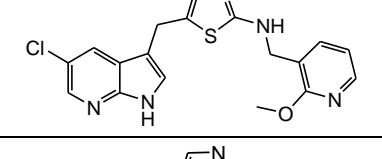
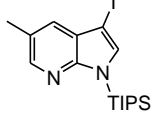
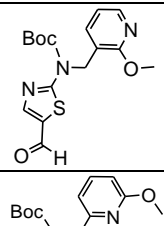
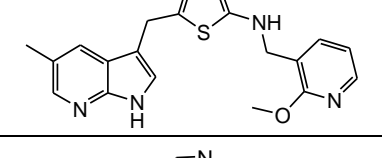
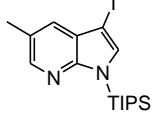
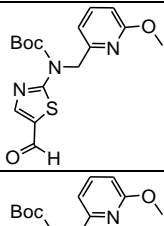
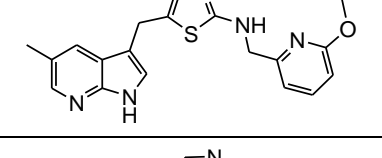
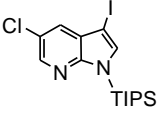
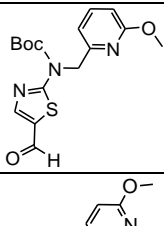
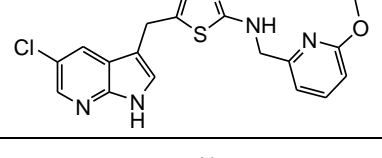
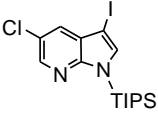
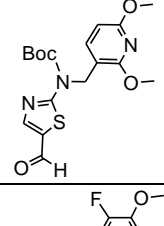
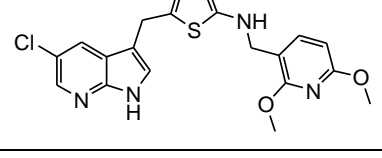
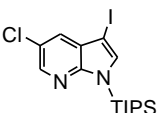
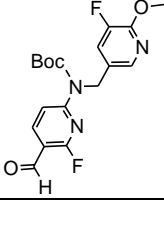
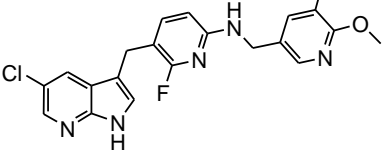
P-1730				
P-1731				
P-1732				
P-1733				
P-1734				
P-2035				397,0
P-2036				379,1
P-2037				397,1
P-2038				380,8

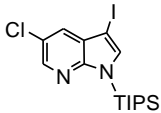
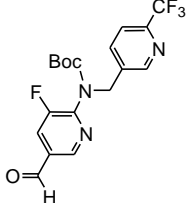
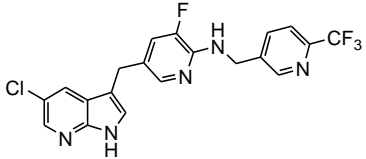
P-2040				
P-2042				
P-2043				393,4
P-2044				368,0
P-2045				364,0
P-2047				
P-2048				396,0
P-2049				396,0

P-2050				
P-2051				
P-2052				378,0
P-2057				360,95
P-2058				
P-2061				379,0
P-2062				416,0
P-2063				418,1

P-2064				398,9
P-2065				
P-2067				361,85
P-2070				398,2
P-2071				396,2
P-2072				379,0
P-2073				379,0
P-2075				381,9
P-2135				365,3

P-2136				395,3
P-2143				
P-2144				
P-2145				
P-2146				416,0
P-2147				431,9
P-2152				
P-2153				

P-2154				385,9
P-2155				365,9
P-2157				
P-2158				385,9
P-2159				365,9
P-2162				
P-2163				385,9
P-2164				415,9
P-2165				416,0

P-2172				435,8
--------	-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------	-------

Приклад 26: Форми сполук та складу

Сполуки, описані в даній заявці, можна отримувати у вигляді додаткових форм, таких як поліморфи, сольові форми та комплекси. Ці тверді форми можуть додатково покращувати біофармацевтичні властивості, а також можуть бути введені в складу для покращення біофармацевтичних властивостей. Наприклад, сполуки згідно з даним винаходом утворюють солі приєднання кислот, такі як гідрохлоридні або тозилатні солі, або утворюють комплекс з поліосновними кислотами, такими як лимонна кислота, де, переважно, комплекс по суті є аморфним. Цей аморфний комплекс також можна обробляти шляхом додавання полімеру, такого як ГПМЦ-АС, який додатково стабілізує аморфну форму. Процес також може включати сушку речовини розпиленням. Сполуку розчиняли в 400-500 мл ацетону та додавали при перемішуванні та нагріванні до 1 екв. лимонної кислоти, розчиненої в етанолі. Розчин сушили розпиленням з одержанням сухого комплексу. Додаткову речовину вводили шляхом додавання комплексу сполука/цитрат до полімеру, розчиненого в аналогічній суміші ацетон/етанол, наприклад, із застосуванням ГПМЦ-АС або суміші Eudragit® L100-55 та Poloxamer 407. В одному зі зразків компоненти змішували в наступному співвідношенні мас: 40-50 % сполуки, 15-25 % лимонної кислоти, 25-35 % Eudragit® L100-55 та 1-10 % Poloxamer 407. В одному зі зразків компоненти змішували в наступному співвідношенні мас: 40-50 % сполуки, 15-25 % лимонної кислоти та 30-40 % ГПМЦ-АС. Аморфну природу отриманого комплексу або складу, що містить комплекс, можна визначати шляхом рентгенівської порошкової дифракції (XRPD), інфрачервоної спектроскопії та диференціальної скануючої калориметрії, наприклад, за допомогою рентгенівського порошкового дифрактометра ShimadzuXRD-6000 із застосуванням випромінювання Cu K α . Робочу напругу та силу току в лампі встановлювали на 40 кВ та 10 мА, відповідно. Щілини дивергенції та розсіювання встановлювали на 1°, а щілину приймача встановлювали на 0,15 нм. Дифрагроване випромінювання детектували за допомогою сцинтиляційних детекторів NaI. Застосовували безперервне сканування θ -2 θ зі швидкістю 3°/хвил. (крок 0,4 сек./0,02°) у діапазоні від 2,5° до 40° 2 θ . Кремнієвий стандарт аналізували для калібрування приладу. Дані збирали та аналізували за допомогою XRD-6100/7000 v 5.0. Зразок готували для аналізу шляхом поміщення його в алюмінієвий тримач з кремнієвою вставкою. ДСК використовували для демонстрації того, що в комплексі відсутні характерні переходи та комплекс знаходиться по суті в розплавленому стані до виникнення будь-яких переходів, що притаманні кристалічній формі вільної основи, що додатково підтверджує, що ці комплекси є аморфними.

Приклад 27: Властивості сполук

Незважаючи на те, що інгібуюча активність сполук у відношенні Fms, Flt-3 та Kit кінази є важливою для їх активності для лікування захворювання, сполуки, описані в даній заявці, мають сприятливі властивості, які також забезпечують переваги для фармацевтичного засобу. В деяких випадках, селективність до Fms у порівнянні з Kit та іншими кіназами приводить до переважної активності для лікування певних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, остеоартрит, гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит, вовчаковий нефрит, нефрит каналців, діабетична нефропатія або гіпертрофія нирок. В деяких випадках, селективність сполук до Fms у комбінації з неможливістю проникнення сполуки через гематоенцефалічний бар'єр приводить до переважної активності для лікування певних захворювань, таких як остеоартрит, гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит, вовчаковий нефрит, нефрит каналців, діабетична нефропатія або гіпертрофія нирок. В деяких випадках, селективність сполук до Fms у комбінації з можливістю ефективного проникнення сполук через гематоенцефалічний бар'єр приводить до переважної активності для лікування певних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, хвороба Альцгеймера або хвороба Паркінсона. В деяких випадках, подвійна активність у відношенні Fms/Kit приводить до переважної активності для лікування певних захворювань, таких як метастатичний рак молочної залози, рак передміхурової залози, множинна міелома, меланома, гострий мієлоїдний лейкоз, метастази у мозку, нейрофіброматоз, стромальні пухлини у шлунково-кишковому тракті, ревматоїдний артрит або розсіяний склероз. В деяких випадках подвійна активність у

відношенні Fms/Flt-3 приводить до переважної активності для лікування певних захворювань, таких як гострий мієлоїдний лейкоз. На додаток до інгібуючої активності у відношенні Fms, Kit, Flt-3 або щонайменше Fms та Kit або щонайменше Fms та Flt-3, показаної в біохімічних та клітинних дослідженнях, сполуки мають покращену розчинність, покращені фармакокінетичні властивості та незначно інгібують Сур. Сполуки досліджували в представлених нижче дослідженнях або аналогічних дослідженнях, доступних спеціалістам в даній галузі.

Дослідження біохімічної та клітинної активності відомі в даній галузі, наприклад, опублікована заявка на патент США №2009/0076046, зміст якої включено в дану заявку шляхом посилання, відноситься до подібних досліджень. В одному з досліджень біохімічної активності визначали значення IC_{50} при інгібуванні активності c-Kit кінази, де інгібування фосфорилування пептидного субстрату вимірювали як функцію концентрації сполуки. Досліджувані сполуки розчиняли в ДМСО до досягнення концентрації 20 мМ. Розводили 30 мкл отриманих розчинів в 120 мкл ДМСО (4 мМ) та 1 мкл додавали в планшет для дослідження, потім проводили серійні розведення 1:2 (50 мкл в 100 мкл ДМСО) для одержання 8 точок. Планшети готували таким чином, що для кожної кіназної реакції вміст становив 20 мкл в 1х кіназному буфері (25 мМ HEPES, pH 7,5, 2 мМ $MgCl_2$, 0,01 % Tween-20, 1 мМ DTT, 0,01 % БСА), 5 % ДМСО та 100 мкМ АТФ. Субстрат являв собою 30 нМ біотин-(e4Y)10 (Millipore). Вміст c-Kit кінази (яку купували в Millipore (кат.№ 14-559) або отримували згідно опису опублікованої заявки на патент США №2009/0076046, зміст якої включено в дану заявку шляхом посилання, так як вона відноситься до цього дослідження) становив 0,75 нг на зразок. Після інкубування кіназної реакційної суміші впродовж 1 години при кімнатній температурі додавали 5 мкл донорних гранул (гранули стрептавідину, покриті оболонкою (Perkin Elmer Life Science), кінцева концентрація 10 мкг/мл) в зупиняючому буфері (25 мМ HEPES, pH 7,5, 100 мМ EDTA, 0,01 % БСА), зразок перемішували та інкубували впродовж 20 хвилин при кімнатній температурі перед додаванням 5 мкл акцепторних гранул (гранули PY20, покриті оболонкою (Perkin Elmer Life Science), кінцева концентрація 10 мкг/мл) в зупиняючому буфері. Зразки інкубували впродовж 60 хвилин при кімнатній температурі та зчитували сигнал в кожній лунці на аналізаторі Envision. Фосфорилування субстрату приводило до зв'язування антитіл PY20 та асоціації донорних та акцепторних гранул таким чином, що сигнал корелював з активністю кінази. Залежність сигналу від концентрації сполуки використовували для визначення IC_{50} .

В одному з досліджень біохімічної активності визначали значення IC_{50} при інгібуванні активності Fms кінази, де інгібування фосфорилування пептидного субстрату вимірювали як функцію концентрації сполуки. Досліджувані сполуки, розчинені в ДМСО (1 мкл), додавали в білий 384-лунковий планшет (Costar, кат.№3705). Готували робочі маточні розчини Fms кінази (Invitrogen, кат.№PV3249), субстрату біотин-(E4Y)₁₀ (Upstate Biotech, кат.№12-440) та АТФ (Sigma, кат.№A-3377) в 25 мМ HEPES, pH 7,5, 0,5 мМ $MgCl_2$, 2 мМ $MnCl_2$, 2 мМ DTT, 0,01 % БСА та 0,01 % Tween-20. Всі компоненти додавали в 384-лунковий планшет в кінцевій концентрації, що становить 1 нг Fms/лунку, 30 нМ біотин-(E4Y)₁₀ (Upstate Biotechnology) та 100 мкМ АТФ, в об'ємі 20 мкл. Кожен зразок розчиняли в 5 % ДМСО. Планшет потім інкубували впродовж 20 хвилин при 30 °C. Безпосередньо перед застосуванням готували робочі маточні розчини донорних та акцепторних гранул AlphaScreen PY20 Detection Kit (Perkin Elmer, кат.№676601M) в 25 мМ HEPES, pH 7,5, pH 7,4, 100 мМ EDTA, 0,01 % БСА. Для зупинки реакції планшет відкривали в темноті та додавали 5 мкл розчину донорних гранул (гранули зі стрептавідином) в кожну лунку. Планшет інкубували при кімнатній температурі впродовж 20 хвилин. П'ять мікролітрів розчину акцепторних гранул (гранули PY20, покриті оболонкою) потім додавали в кожну лунку. Кінцева концентрація гранул становила 10 мкг/мл. Планшети інкубували при кімнатній температурі впродовж 60 хвилин. Сигнал флуоресценції зчитували на аналізаторі Envision. Фосфорилування субстрату приводило до зв'язування антитіл PY20 та асоціації донорних та акцепторних гранул таким чином, що сигнал корелював з активністю кінази. Залежність сигналу від концентрації сполуки використовували для визначення IC_{50} .

В одному з досліджень біохімічної активності визначали значення IC_{50} при інгібуванні активності Flt-3 кінази, де інгібування фосфорилування пептидного субстрату вимірювали як функцію концентрації сполуки. Досліджувані сполуки, розчинені в ДМСО (1 мкл), додавали в білий 384-лунковий планшет (Costar, кат.№3705). Готували робочі маточні розчини Flt-3 кінази (Invitrogen), субстрату біотин-(E4Y)₁₀ (Upstate Biotech, кат.№12-440) та АТФ (Sigma, кат.№A-3377) в 25 мМ HEPES, pH 7,5, 5 мМ $MgCl_2$, 5 мМ $MnCl_2$, 1 мМ DTT та 0,01 % Tween-20. Всі компоненти додавали в 384-лунковий планшет в кінцевій концентрації, що становить 1 нг/лунку Flt-3, 30 нМ біотин-(E4Y)₁₀ та 100 мкМ АТФ, в об'ємі 20 мкл. Кожен зразок розчиняли в 5 % ДМСО. Планшет потім інкубували впродовж 1 години при кімнатній температурі. Безпосередньо перед застосуванням готували робочі маточні розчини донорних та акцепторних гранул

AlphaScreen PY20 Detection Kit (Perkin Elmer, кат.№676601M) в 25 мМ Hepes, pH 7,5, pH 7,4, 100 мМ EDTA, 0,3 % БСА. Для зупинки реакції планшет відкривали в темноті та додавали 5 мкл розчину донорних гранул (гранули зі стрептавідином) в кожну лунку. Планшет інкубували при кімнатній температурі впродовж 20 хвилин. П'ять мікролітрів розчину акцепторних гранул (гранули PY20, покриті оболонкою) потім додавали в кожну лунку. Кінцеву концентрацію гранул залишали 10 мкг/мл. Планшети інкубували при кімнатній температурі впродовж 60 хвилин. Сигнал флуоресценції зчитували на аналізаторі Envision. Фосфорилування субстрату приводило до зв'язування антитіл PY20 та асоціації донорних та акцепторних гранул таким чином, що сигнал корелював з активністю кінази. Залежність сигналу від концентрації сполуки використовували для визначення IC₅₀.

Оцінку сполук проводили в різних дослідженнях з клітинами. Наприклад, дослідження проліферації клітин BCR-FMS/BaF3, BCR-KIT/BaF3, M-NFS-60, M-07e та BAC1.2F5 використовували для визначення інгібуючої активності у відношенні Fms або Kit, а дослідження проліферації клітин MV-4-11 використовували для визначення інгібуючої активності у відношенні Flt-3. Реагенти та умови дослідження представлені нижче:

Клітини BCR-FMS/BaF3 та BCR-KIT/BaF3:

Витримували в RPMI, яка містить 10 % ЕБС, 1 % PenStrep, 1 % NEAA та 1 % L-глутаміну та яка додатково містить 1 мкг/мл G418 та 5 % WEHI-CM (або рекомбінантний IL-3 мишей).

Конфлюентні клітини розводили від 1:50 до 1:100 кожні 3-4 дні.

Клітини M-NFS-60 (ATCC, кат.№CRL-1838):

Витримували в RPMI, яка містить 10 % ЕБС, 1 % Hepes, 1 % пірувату Na та 0,45 % глюкози та яка додатково містить 62 нг/мл М-КСФ мишей.

Конфлюентні клітини розводили 1:20 кожні 3-4 дні.

Клітини M-07e (DSMZ, кат.№ACC 104):

Витримували в IMDM, яка містить 10 % ЕБС та яка додатково містить 200 нг/мл SCF людини або 75 нг/мкл SCF (R&D Systems 255-SC).

Конфлюентні клітини розводили від 1:5 до 1:10 кожні 3-4 дні.

Клітини BAC1.2F5:

Витримували в Alpha-MEM, яка містить 10 % сироватки новонароджених телят (Invitrogen, кат.№26010-074) та яка додатково містить 36 нг/мл М-КСФ мишей.

Конфлюентні клітини розводили 1:4 кожні 3-4 дні.

Клітини MV-4-11:

Витримували в середовищі Дульбекко, модифікованому Ісковим, яка містить 10 % ЕБС.

Конфлюентні клітини розводили 1:4 кожні 3-4 дні.

В 1 день клітини рахували, потім центрифугували в конічних пробірках впродовж 5 хвилин при 1000 об./хвил. Надосадову рідину видаляли, клітини повторно суспендували, як показано нижче:

BCR-FMS/BaF3 та BCR-KIT/BaF3: повторно суспендували в поживному середовищі + 1 мкг/мл G418 (без WEHI/IL-3) до 2×10^5 клітин/мл.

M-NFS-60: повторно суспендували в поживному середовищі + 62 нг/мл М-КСФ мишей до 5×10^5 клітин/мл.

M-07e: повторно суспендували в поживному середовищі + 200 нг/мл SCF людини до 5×10^5 клітин/мл.

BAC1.2F5: повторно суспендували в поживному середовищі + 36 нг/мл М-КСФ мишей до $1,4 \times 10^5$ клітин/мл.

MV-4-11: повторно суспендували в поживному середовищі + 10 % ЕБС до 5×10^5 клітин/мл.

Клітини поміщали в планшети (50 мкл) в кожну лунку 96-лункового планшету (Corning 3610) та інкубували при 37 °C та 5 % CO₂ впродовж ночі, клітини поміщали в кінцевій концентрації, представленій нижче:

BCR-FMS/BaF3 та BCR-KIT/BaF3: 10000 клітин на лунку.

M-NFS-60: 25000 клітин на лунку.

M-07e: 25000 клітин на лунку.

BAC1.2F5: 7000 клітин на лунку.

MV-4-11: 25000 клітин на лунку.

На 2 день сполуку в максимальній концентрації 5 мМ серійно розводили 1:3 для одержання 8 точок титрування із застосуванням ДМСО як контролю. Аліквоту 1 мкл кожного розведення додавали до 249 мкл поживного середовища, 50 мкл додавали в клітини, що містяться в лунках, для досягнення максимальної концентрації сполуки, що становить 10 мкМ. Клітини інкубували впродовж 3 днів при 37 °C та 5 % CO₂.

На 5 день 1-стадійну люмінесцентну систему аналізу ATPlite (Perkin Elmer, кат.№6016739)

витримували при кімнатній температурі разом з клітинними культурами. ATPlite додавали в кожну лунку, як показано нижче:

BCR-FMS/BaF3 та BCR-KIT/BaF3: 25 мкл на лунку.

M-NFS-60: 25 мкл на лунку.

5 M-07e: 40 мкл на лунку.

BAC1.2F5: 50 мкл на лунку.

MV-4-11: 40 мкл на лунку.

10 Клітини інкубували при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин, потім сигнал люмінесценції зчитували на аналізаторі Safire. Виміряна люмінесценція безпосередньо відповідала числу клітин, таким чином, залежність отриманих показань від концентрації сполуки використовували для визначення значення IC_{50} .

Додатково, застосовували дослідження диференціювання остеокластів для визначення ефективності інгібіторів Fms для лікування захворювання кістки, такого як остеоартрит. В 0 день середовище Osteoclast Medium BulletKit (Lonza, кат.№PT-8001, що містить середовище, ЕБС, L-глутамін, PenStrep, RANKL та M-KCF) розморожували та ЕБС, L-глутамін та додавали PenStrep з набору в 100 мл основного середовища для попередників остеокластів з одержанням поживного середовища для попередників остеокластів (OPGM). Середовище нагрівали до 37 °C. Попередники остеокластів (Lonza, кат.№2T-110), заморожені в кріопробірці, нагрівали до 37 °C та переносили в 50 мл конічні пробірки. Кріопробірку промивали OPGM, промивний розчин додавали по краплям в конічні пробірки, що містять клітини, при круговому перемішуванні, потім об'єм доводили до 20-30 мл шляхом додавання OPGM. Клітини центрифугували при 200 x g впродовж 15 хвилин при кімнатній температурі та приблизно 3 мл надосадової рідини видаляли в нову конічну пробірку. Клітини суспендували в решті надосадової рідини та об'єм доводили до 10-15 мл за допомогою OPGM, яку додавали по краплям при круговому перемішуванні. Клітини центрифугували при 200 xg впродовж 15 хвилин при кімнатній температурі та приблизно 1 мл надосадової рідини видаляли. Клітини повторно суспендували в решті надосадової рідини, підраховували кількість, об'єм доводили відповідною кількістю OPGM для одержання концентрації, що становить приблизно 1×10^5 клітин/мл. Аліквоту клітин 0,1 мл додавали в кожну лунку 96-луночного планшету. Досліджувану сполуку розчиняли в ДМСО для досягнення максимальної концентрації 2,5 мМ та отримували 8 точок шляхом серійних розведень 1:3. Аліквоту 1 мкл кожної розведеної сполуки додавали в 96-луноковий поліпропіленовий планшет з V-подібним дном та до сполуки додавали 0,124 мл OPGM. Потім 50 мкл сполуки в OPGM додавали до попередників остеокластів в 96-луноковому планшеті (до досягнення максимальної досліджуваної концентрації 5 мкМ). RANKL (2 мкг) з BulletKit розчиняли в 1 мл OPGM, потім струшували на вортексі та центрифугували нетривалий час. Аліквоту 792 мкл RANKL додавали до 6 мл OPGM та 50 мкл додавали в нижні контрольні лунки. Потім 76,6 мкл M-KCF (10 мкг/мл) з BulletKit додавали до решти 5,8 мл розчину OPGM/RANKL (4X RANKL/M-KCF/OPGM). Аліквоту 50 мкл отриманого розчину додавали в решту лунок, залишок зберігали при 4 °C для подальшого застосування. Планшет інкубували при 37 °C впродовж 6 днів, потім решту розчину OPGM/RANKL/M-KCF нагрівали до 37 °C. Решту приблизно 198 мкл змішували з 6 мл OPGM. Середовище відкачували з лунок х остеокластами та 100 мкл RANKL/OPGM додавали в нижні контрольні лунки. Решту RANKL/OPMG змішували приблизно з 18,5 мкл решти M-KCF. Решту 4X RANKL/M-KCF/OPGM, отриманого в 0 день, розводили до 1X та змішували із свіжоприготовленим розчином. Аліквоту 0,1 мл отриманого розчину додавали в кожну лунку з остеокластами та інкубували при 37 °C впродовж 1 дня. Набор Acid Phosphatase (Cayman Chemical, кат.№10008051) нагрівали до кімнатної температури. 5 мл буферу для дослідження розводили 45 мл води. Для кожного планшету дві таблетки субстрату розчиняли в 4,5 мл буферу для дослідження, змішували на вортексі для розпаду таблеток. 12 мл зупиняючого розчину розводили в 36 мл води. У витяжній шафі з ламінарним потоком для тканинних культур 20 мкл надосадової рідини з кожної лунки з остеокластами переносили в 96-луноковий планшет. Аліквоту 30 мкл розчину субстрату додавали в кожну лунку та інкубували при 37 °C впродовж 20 хвилин, потім додавали 100 мкл зупиняючого розчину в кожну лунку. Визначали поглинання в кожній лунці при 405 нм на планшетному спектрофотометрі Safire. Будували графік залежності поглинання від концентрації для одержання значення IC_{50} для кожної сполуки.

В наступній таблиці представлені інгібуюча активність та селективність у відношенні Fms та Kit (IC_{50} для Kit/ IC_{50} для Fms), визначені в біохімічних дослідженнях, та інгібуюча активність та селективність (IC_{50} для Kit/ IC_{50} для Fms), визначені в дослідженнях на клітинах BCR-FMS/BaF3 та BCR-KIT/BaF3 для типових сполук згідно з даним винаходом:

60

№ спол.	Біохімічна активність (IC ₅₀ , мкМ)			BCR/BaF3 (IC ₅₀ , мкМ)		
	Fms	Kit	селективність	Fms	Kit	селективність
P-1496	< 0,1			< 0,1	> 0,1	> 20
P-1554	< 0,1	< 0,1	< 20	< 0,1	> 0,1	< 20
P-1562	< 0,1	< 0,1	< 20	< 0,1	> 0,1	< 20
P-1622	< 0,1	> 0,1	> 20	< 0,1	> 0,1	> 20
P-1669				< 0,1	> 0,1	> 20
P-1679	< 0,1	> 0,1	> 20	< 0,1	> 0,1	> 20
P-2001	< 0,1	> 0,1	> 20	< 0,1	> 0,1	> 20
P-2003	< 0,1	< 0,1	< 20	< 0,1	< 0,1	< 20
P-2004	< 0,1	< 0,1	< 20	< 0,1	< 0,1	< 20
P-2008	< 0,1	< 0,1	< 20	< 0,1	> 0,1	< 20
P-2013	< 0,1	< 0,1	< 20	< 0,1	> 0,1	< 20
P-2019	< 0,1	< 0,1	< 20	< 0,1	< 0,1	< 20
P-2028	< 0,1	> 0,1	> 20	< 0,1	> 0,1	> 20
P-2029	< 0,1	> 0,1	> 20	< 0,1	> 0,1	> 20
P-2030	< 0,1	> 0,1	< 20	< 0,1	> 0,1	> 20
P-2031	< 0,1	> 0,1	< 20	< 0,1	> 0,1	> 20
P-2032	< 0,1	< 0,1	< 20	< 0,1	< 0,1	< 20
P-2037	< 0,1	> 0,1	< 20	< 0,1	> 0,1	< 20
P-2038	< 0,1	> 0,1	< 20	< 0,1	> 0,1	> 20
P-2043	< 0,1	> 0,1	> 20	< 0,1	> 0,1	> 20
P-2045	< 0,1	> 0,1	> 20	< 0,1	> 0,1	> 20
P-2048	< 0,1	> 0,1	> 20	< 0,1	> 0,1	> 20
P-2049	< 0,1	> 0,1	> 20	< 0,1	> 0,1	> 20
P-2052	< 0,1	> 0,1	> 20	< 0,1	> 0,1	> 20
P-2057	< 0,1	> 0,1	< 20	< 0,1	> 0,1	> 20
P-2061	< 0,1	> 0,1	> 20	< 0,1	> 0,1	> 20
P-2062	< 0,1	> 0,1	> 20	< 0,1	> 0,1	> 20
P-2063	< 0,1	< 0,1	< 20	< 0,1	> 0,1	> 20
P-2064	< 0,1	> 0,1	> 20	< 0,1	> 0,1	> 20
P-2067	< 0,1	> 0,1	> 20			
P-2070	< 0,1	< 0,1	< 20	< 0,1	> 0,1	> 20
P-2071	< 0,1	> 0,1	> 20	> 0,1	> 0,1	> 20
P-2073	< 0,1	> 0,1	> 20	< 0,1	> 0,1	> 20
P-2075	< 0,1	> 0,1	> 20			
P-2078	< 0,1	> 0,1	> 20	< 0,1	> 0,1	> 20
P-2079	< 0,1	< 0,1	< 20	< 0,1	> 0,1	< 20
P-2081	< 0,1	< 0,1	< 20	> 0,1	> 0,1	< 20
P-2082	< 0,1	< 0,1	< 20	< 0,1	> 0,1	< 20
P-2088	< 0,1	> 0,1	> 20	< 0,1	> 0,1	> 20
P-2097	< 0,1	> 0,1	> 20	< 0,1	> 0,1	> 20
P-2103	< 0,1	> 0,1	> 20	< 0,1	> 0,1	> 20
P-2118	< 0,1	> 0,1	> 20	< 0,1	> 0,1	> 20
P-2131	< 0,1	> 0,1	< 20	< 0,1	> 0,1	< 20
P-2139	< 0,1	> 0,1	> 20	> 0,1	> 0,1	< 20
P-2146	< 0,1	< 0,1	< 20	< 0,1	> 0,1	< 20
P-2147	< 0,1	< 0,1	< 20	< 0,1	< 0,1	< 20
P-2148	< 0,1	> 0,1	< 20	< 0,1	> 0,1	< 20
P-2154	< 0,1	< 0,1	< 20	< 0,1	> 0,1	< 20
P-2157	> 0,1	> 0,1	< 20	< 0,1	> 0,1	> 20
P-2163	< 0,1	> 0,1	< 20	< 0,1	> 0,1	< 20
P-2165	< 0,1	> 0,1	> 20	< 0,1	> 0,1	> 20
P-2172	< 0,1	< 0,1	< 20	< 0,1	< 0,1	< 20
P-2176	< 0,1	> 0,1	> 20	< 0,1	> 0,1	> 20
P-2193	< 0,1	> 0,1	> 20	< 0,1	> 0,1	> 20
P-2198	< 0,1	> 0,1	< 20	< 0,1	> 0,1	< 20

№ спол.	Біохімічна активність (IC ₅₀ , мкМ)			BCR/BaF3 (IC ₅₀ , мкМ)		
	Fms	Kit	селективність	Fms	Kit	селективність
P-2202	< 0,1	> 0,1	< 20	< 0,1	> 0,1	< 20

В наступній таблиці представлена інгібуюча активність у відношенні Fms та Flt-3, визначена в біохімічному дослідженні, та інгібуюча активність, визначена в клітинних дослідженнях BCR-FMS/BaF3 та MV-4-11, для типових сполук згідно з даним винаходом, які являють собою інгібітори, що мають приблизно рівну активність у відношенні Fms/Flt-3:

№ спол.	Біохім. дослідження (IC ₅₀ , мкМ)		Кліт. дослідження (IC ₅₀ , мкМ)	
	Fms	Flt-3	BCR/BaF3 (Fms)	MV-4-11 (Flt-3)
P-1644	< 0,1	< 0,1	< 0,1	
P-1646	< 0,1	< 0,1	< 0,1	
P-2003	< 0,1	< 0,1	< 0,1	> 0,1
P-2004	< 0,1	< 0,1	< 0,1	
P-2009	< 0,1	< 0,1	< 0,1	
P-2019	< 0,1	< 0,1	< 0,1	
P-2029	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
P-2030	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
P-2031	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
P-2032	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
P-2034	< 0,1	< 0,1	< 0,1	> 0,1
P-2037	< 0,1	< 0,1	< 0,1	> 0,1
P-2038	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
P-2044	< 0,1	> 0,1	< 0,1	< 0,1
P-2048	< 0,1	< 0,1	< 0,1	> 0,1
P-2057	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
P-2165	< 0,1	< 0,1	< 0,1	> 0,1

Сполуки P-1554, P-2001, P-2003, P-2004, P-2019, P-2028, P-2029, P-2030, P-2031, P-2032, P-2037, P-2038, P-2045, P-2048, P-2049, P-2052, P-2057, P-2061, P-2063, P-2064, P-2070, P-2146, P-2147, P-2157, P-2165, P-2176 та P-2193 демонстрували значення IC₅₀ менше 0,1 мкМ в дослідженні диференціювання остеокластів.

Визначали мутність водних розчинів сполук, що є показником відносної розчинності. Для визначення можливих властивостей сполук в різних фізіологічних системах, таких як шлунок, кишечник та кров, застосовували серії водних буферів з різними pH. Таким чином, кожен сполуку розводили в чотирьох різних фізіологічно значимих буферах та мутність розчину вимірювали шляхом спектрофотометрії. Концентрацію сполуки, яка приводила до помутніння за рахунок утворення достатньо нерозчинної суспензії та підвищення середньої оптичної густини більше 0,01 при трьох довжинах хвиль (490, 535 та 650 нм) застосовували для визначення граничної розчинності сполуки у зазначеному буфері.

Сполуки розчиняли в диметилсульфоксиді в концентрації 25 мМ, потім серійно розводили 1:1 в 96-лунковому планшеті, розводячи 10 разів чистим диметилсульфоксидом, остання лунка в кожному рядку містила чистий диметилсульфоксид. В планшеті для дослідження 99 мкл відповідного буферу додавали в кожен лунку та 1 мкл кожного розведеного зразку додавали в буфер з одержанням повного діапазону концентрацій в водних розчинах з різними pH. Застосовуваними буферами були відтворюваний шлунковий сік (SGF-pH 1,5) 0,5M NaCl, pH 1,5; відтворюваний кишковий сік (SIF-pH 4,5 та pH 6,8) 0,05M Na₂HPO₄, pH 4,5 та 6,8; та буфер Hepes (HEPES-pH 7,4) 10 мМ HEPES, 150 мМ NaCl, pH 7,4. Також отримували дані для контрольних сполук пірену, естріолу та пропранололу HCl. Планшети поміщали в центрифугу, потім перемішували впродовж 1 хвилини, та поглинання визначали за допомогою Tecan Safire II для визначення значень при довжинах хвиль видимого діапазону (490, 535 та 650 нм) в чотирьох положеннях лунки для визначення ступеню мутності. Графічно будували залежність середньої оптичної густини при кожній довжині хвилі в кожній лунці, та концентрацію, при якій крива перетинала порогову ВГ, що становить 0,01 для кожній довжини хвилі, приймали за підсумковий результат дослідження мутності. Середнє значення для трьох довжин хвиль

використовували для порівняння мутності сполук. Вважали, що сполуки мають низьку розчинність, якщо порогова концентрація становила <31,3 мкМ, помірну розчинність, якщо порогова концентрація становила від 31,3 мкМ до 250 мкМ, та високу розчинність, якщо порогова концентрація становила > 250 мкМ.

- 5 В наступній таблиці представлена відносна розчинність (Н = низька, П = помірна, В = висока), визначена по пороговій концентрації помутніння розчинів при кожному рН, типових сполук згідно з даним винаходом:

№ спол.	Порогова концентрація помутніння (Н, П, В)			
	1,4	4,5	6,8	7,4
P-1554	В	В	П	П
P-1562	В	В	П	П
P-1622	В	П	П	П
P-1669	П	П	П	П
P-1679	П	Н	Н	Н
P-2001	П	Н	Н	Н
P-2003	В	П	Н	Н
P-2004	В	П	П	П
P-2019	В	П	П	Н
P-2028	В	П	П	П
P-2029	В	П	П	П
P-2030	В	П	П	Н
P-2031	П	Н	Н	Н
P-2032	П	Н	Н	Н
P-2037	П	Н	Н	Н
P-2038	В	Н	Н	Н
P-2043	В	П	П	П
P-2045	В	П	П	П
P-2048	П	Н	Н	Н
P-2049	П	Н	Н	Н
P-2052	В	Н	Н	Н
P-2057	В	Н	Н	П
P-2061	В	П	П	Н
P-2062	В	Н	Н	Н
P-2064	В	П	Н	Н
P-2067	В	В	В	В
P-2071	П	Н	Н	Н
P-2073	В	П	П	П
P-2075	В	П	Н	П
P-2146	В	П	П	Н
P-2165	Н	Н	Н	Н
P-2172	В	Н	Н	Н
P-2193		Н		
P-2198	П	Н	Н	Н

- 10 Ферменти СYP (цитохром P450) є головними ферментами метаболізму лікарських засобів, що присутні у печінці. Визначали інгібування сполуками активності кожного ферменту СYP (IC₅₀), вибраного з СYP1A2, СYP2C19, СYP2C9, СYP2D6, СYP3A4(BFC) та СYP3A4(BQ), де інгібування метаболізму відомого субстрату приводило до зниження флуоресценції продукту метаболізму. Досліджували залежність флуоресценції продукту від концентрації сполуки.
- 15 Сполуки розчиняли в ДМСО до досягнення концентрації 100 мМ, потім 1 мкл розводили в 82 мкл ацетонітрилу. Аліквоту 11 мкл отриманого розчину потім додавали в 204 мкл кофакторної суміші (1,3 % Розчин А системи відновлення НАДФН, 1,04 % Розчин В системи відновлення НАДФН виробництва BD Biosciences, 5 % ацетонітрил та 0,05 % ДМСО). Отриманий розчин серійно розводили 1:1 (160 мкл в 160 мкл кофакторної суміші) з одержанням 10 концентрацій.
- 20 Аліквоту 10 мкл отриманої кінцевої суміші поміщали в 384-лункові планшети для дослідження та інкубували впродовж 10 хвилин при 37 °С. Суміш ферменту та субстрату (10 мкл; 0,5 пмоль СYP1A2/5 мкМ СЕС; 1,0 пмоль СYP2C9/75 мкМ MFC; 0,5 пмоль СYP2C19/25 мкМ СЕС; 1,5 пмоль СYP2D6/1,5 мкМ АММС; 1,0 пмоль СYP3A4/50 мкМ BFC; або 1,0 пмоль СYP3A4/40 мкМ

BQ) додавали в планшет для дослідження. Планшети для дослідження інкубували при 37 °C (CYP1A2-15 хвил.; CYP2C9-45 хвил.; CYP2C19, 2D6 та 3A4-30 хвил.) та читували на планшеті-рідері Tecan-Safire 2 (CYP1A2, 2C19 та 3A4 409 збудж./460 випром.; CYP2C9 та 2D6 409 збудж./530 випром.). Залежність сигналу від концентрації сполуки використовували для визначення IC_{50} . Ферменти та субстрати для цього дослідження отримували в BD Biosciences. Незважаючи на те, що при визначенні дії CYP in vivo включені інші фактори, сполуки переважно мають значення $IC_{50} > 5$ мкМ, більш переважно значення $IC_{50} > 10$ мкМ.

В наступній таблиці показано інгібування Сур типовими сполуками згідно з даним винаходом:

№ спол.	IC_{50} Сур (мкМ)					
	1A2	2C19	2C9	2D6	3A4(BFC)	3A4(BQ)
P-1562	> 10	> 10	< 5	> 10	5-10	5-10
P-1622	> 10	< 5	5-10	> 10	5-10	5-10
P-1669	> 10	> 10	< 5	> 10	5-10	
P-1679	> 10	< 5	< 5	> 10	> 10	
P-2001	> 10	< 5	5-10	> 10	5-10	5-10
P-2003	> 10	5-10	< 5	> 10	5-10	> 10
P-2004	> 10	5-10	< 5	5-10	< 5	5-10
P-2019	> 10	5-10	< 5	< 5	< 5	> 10
P-2028	> 10	> 10	< 5	> 10	< 5	< 5
P-2029	> 10	< 5	< 5	> 10	5-10	5-10
P-2030	> 10	< 5	< 5	> 10	5-10	> 10
P-2031	> 10	< 5	< 5	> 10	5-10	5-10
P-2032	5-10	< 5	< 5	> 10	> 10	> 10
P-2037	> 10	< 5	< 5	> 10	5-10	> 10
P-2038	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2043	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	5-10
P-2045	> 10	5-10	> 10	> 10	5-10	> 10
P-2048	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2049	> 10	5-10	5-10	> 10	5-10	> 10
P-2052	> 10	> 10	5-10	> 10	5-10	5-10
P-2057	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2061	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	5-10
P-2062	> 10	< 5	< 5	> 10	5-10	5-10
P-2063	> 10	5-10	> 10	> 10	5-10	5-10
P-2064	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2067	> 10	< 5	< 5	> 10	< 5	> 10
P-2071	> 10	> 10	5-10	> 10	5-10	5-10
P-2073	> 10	> 10	< 5	> 10	5-10	> 10
P-2075	5-10	< 5	< 5	> 10	< 5	5-10
P-2078	> 10	> 10	< 5	> 10	< 5	> 10
P-2079	> 10	5-10	5-10	> 10	< 5	5-10
P-2081	> 10	< 5	< 5	> 10	< 5	5-10
P-2082	> 10	< 5	< 5	> 10	< 5	< 5
P-2088	> 10	< 5	< 5	> 10	5-10	5-10
P-2097	> 10	< 5	< 5	> 10	5-10	5-10
P-2103	> 10	< 5	< 5	> 10	5-10	5-10
P-2118	> 10	< 5	5-10	> 10	5-10	> 10
P-2131	> 10	5-10	< 5	> 10	< 5	> 10
P-2139	> 10	> 10	5-10	> 10	5-10	> 10
P-2146	> 10	< 5	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2147	> 10	< 5	> 10	> 10	5-10	5-10
P-2157	> 10	> 10	> 10	> 10	5-10	> 10
P-2165	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2172	> 10	< 5	5-10	> 10	> 10	
P-2193	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2198	> 10	< 5	5-10	> 10	< 5	

Фармакокінетичні властивості сполук (включаючи будь-які тверді форми та склади) визначали на самцях щурів лінії Спраг-Дулі та самцях собак породи бігль. Щурам дозували щоденно сполуку шляхом IV ін'єкцій через хірургічно імплантовані в яремну вену катетери або примусового перорального введення (РО). Готували 20 мг/мл маточні розчини кожної сполуки в диметилсульфоксиді, які додатково розводили для одержання розчину дозування бажаної концентрації для IV або РО складів. Для IV дозування розчин дозування розводили в 1:1:8 суміші Solutol®:етанол:вода. Для РО дозування розчин дозування розводили в 1 % метилцелюлозі. Для касет (кожну сполуку, тверду форму або склад обробляли індивідуально) кожну сполуку розводили до 0,5 мг/мл для IV дозування та до 0,4 мг/мл для РО дозування та дозували 1 мг/кг (2 мл/кг) або 2 мг/кг (5 мл/кг) відповідно. У тварин, яким проводили IV дозування, зразки крові з хвостових вен збирали за допомогою антикоагулянту гепарину літію через 5, 15, 30 та 60 хвилин та через 4, 8 та 24 години після дозування кожен день. У тварин, яким проводили РО дозування, зразки крові хвостових вен збирали за допомогою антикоагулянту гепарину літію через 30 хвилин, 1, 2, 4, 6 та 24 години після дозування кожен день. Собакам вводили щоденно пероральні капсули в підходящому складі в концентрації 50 мг/мл. Зразки крові підшкірної латеральної вени передньої лапи збирали за допомогою антикоагулянту гепарину літію через 30 хвилин, 1, 2, 4, 8 та 24 години після дозування кожен день. Всі зразки обробляли для одержання плазми та заморожували для подальшого аналізу кожної сполуки шляхом РХ/МС/МС. Будували графіки залежності вмісту сполук в плазмі від часу для визначення AUC (нг·г/мл). Сполуки згідно з даним винаходом переважно мали покращені фармакокінетичні властивості у порівнянні з описаними раніше сполуками, тобто вони мали значно більш високі значення AUC, C_{max} та періоду напіввиведення у порівнянні з описаними раніше сполуками.

Аналіз проникнення сполуки в мозок можна проводити аналогічно. Готували 100 мг/мл маточні розчини кожної сполуки в диметилсульфоксиді, а також контрольних сполук, атенололу в концентрації 100 мг/мл та антипірину в концентрації 50 мг/мл. У форматі касети до трьох досліджуваних сполук разом з атенололом та антипірином змішували, по 180 мкл кожної, та додавали до 17,1 мл 1 % метилцелюлози. Сполуки утворювали суспензію, яку вводили у вигляді однієї дози (10 мл на кг маси тіла) 2 групам щурів CD (8-9 тижнів, n=3 в групі) шляхом примусового перорального введення, додатковій групі щурів вводили виключно носій. Одну групу щурів, яким вводили сполуку, умертвляли через 2 години після дозування, іншу групу через 6 годин. Збирали плазму за допомогою гепарину Li, збирали мозок, розділяли на праву та ліву півкулі, зважували та швидко заморожували. Гомогенат мозку (30 %) та зразки плазми досліджували шляхом рівноважного діалізу за допомогою 96-лункового пристрою для рівноважного діалізу з відділяючою мембраною 5K MW (The Nest Group, Inc.) згідно інструкції виробника, розташовуючи зразки з однієї сторони діалізної мембрани, а рівний об'єм 1X ФБР з іншої сторони. Пристрій інкубували впродовж ночі при 37 °C на ротаторі для планшетів (The Nest Group, Inc.). Концентрації сполуки з обох сторін мембрани аналізували шляхом РХ/МС/МС для розрахунку рівноважного балансу мас. Концентрацію на стороні з ФБР розраховували за допомогою стандартної кривої, отриманої для кожної сполуки. Концентрація в ФБР представляла собою концентрацію вільної сполуки, а дані сторони з біологічним зразком відповідали концентрації в плазмі або мозку.

Додаткові характеристики комплексу можна використовувати для демонстрації покращених властивостей, наприклад, при порівнянні власної швидкості розчинення отриманого аналогічно аморфного цитратного комплексу або складу, що містить цей комплекс, та кристалічної форми сполуки або аналогічного складу, що містить цю форму, у відтворюваному шлунковому соку (SGF) за відсутності ферментів та у відтворюваному кишковому соку (SIF). Таблетку досліджуваного зразку розчиняли у відповідному "соку", визначали залежність УФ поглинання від часу при 254 нм (SGF) або 310 нм (SIF) та будували графік.

Приклад 28: Дослідження модельних систем in vivo

Для дослідження in vivo можна вибирати підходящі тваринні модельні системи. Наприклад, для розсіяного склерозу загальнозастосовна система експериментального алергічного енцефаломієліту (EAE) у щурів. Ця система описана, наприклад, в роботах Штейнмана (Steinman), 1996, Cell 85:299-302 та Секора із співавторами (Secor et al.), 2000, J Exp. Med 5:813-821, зміст яких включено в дану заявку у всій повноті шляхом посилання. Для дослідження ревматоїдного артрити (РА) можна застосовувати модель колаген-індукованого артрити II типу (CIA) на невеликих тваринах. Ця модель описана, наприклад, в роботі Вулі із співавторами (Wooley, et al.), Current Rheumatology Reviews, 2008, 4 : 277-287, зміст якої включено в дану заявку у всій повноті шляхом посилання.

Аналогічно, інші модельні системи можна використовувати для оцінки сполук, описаних в даній заявці. Різні сполуки, описані в даній заявці, включаючи сполуки Формули I, I', II, II', IIa, III та III' (наприклад, P-1496, P-1622, P-1669, P-1679, P-2001, P-2028, P-2029, P-2030, P-2038, P-2043, P-2045, P-2048, P-2049, P-2052, P-2057, P-2061, P-2062, P-2063, P-2064, P-2067, P-2070, P-2071, P-2073, P-2075, P-2078, P-2088, P-2097, P-2103, P-2118, P-2139, P-2157, P-2165, P-2176, P-2193, P-1554, P-1562, P-2003, P-2004, P-2008, P-2013, P-2019, P-2031, P-2032, P-2037, P-2079, P-2081, P-2082, P-2131, P-2146, P-2147, P-2148, P-2154, P-2163, P-2172, P-2198, P-2202, P-1644, P-1646, P-1667, P-2003, P-2004, P-2009, P-2019, P-2029, P-2030, P-2031, P-2032, P-2034, P-2037, P-2038, P-2040, P-2041, P-2044, P-2047, P-2048, P-2050, P-2057 та P-2065; сполуки, описані в параграфах [0038], [0079], [0094], [0102], [0103] та [0104]; та сполуки, описані в Прикладах) або композиції, що містять їх, гідрати або сольвати, досліджували на мишах при лікуванні різних захворювань та станів, описаних в даній заявці.

Модель колаген-індукованого ревматоїдного артриту (РА) у мишей

Способи: Внутрішкірні ін'єкції колаген-ПАФ з наступною інтраперитонеальною (ip) ін'єкцією для збільшення вмісту колагену на 21 день викликають ревматоїдний артрит у ряду ліній мишей, зокрема у генотипу DBA/1, використовуюваного в цьому дослідженні (Бранд із співавторами (Brand et al.), 2004; Вулі із співавторами (Wooley et al.), 1981). Захворювання кількісно оцінювали за допомогою клінічних показників по шкалі від 0-4 на кожній лапі. Показник описує ступінь та рівень набрякання та почервоніння кожного пальця та суглобу та досягає максимального значення при бездіяльності конкретної передньої або задньої лапи. Показники сумували для кожної тварини, при цьому максимальне значення 16 відповідало тому, що тварина переставала використовувати всі лапи. Групи рівномірно розподіляли по клінічним показникам на 21 день після первинної сенсibilізації, коли середній клінічний показник становив 2,5 для всіх тварин. Лікування проводили впродовж 21 дня шляхом щоденного перорального дозування наступних дозуємих груп: носій та 10 мг/кг, 20 мг/кг та 50 мг/кг сполук згідно з даним винаходом.

Результати

Пероральне введення сполук згідно з даним винаходом пригнічувало розвиток клінічних проявів захворювання на моделі CIA у мишей, дія залежала від дози, але значна відповідь досягалася для всіх досліджуваних доз (10, 20 та 50 мг/кг щоденно). Гістопатологічний аналіз суглобів підтверджував пригнічення запалення резорбції кістки, ушкодження хрящів та утворення панусу в результаті лікування сполуками згідно з даним винаходом. Механізм дії сполуки згідно з даним винаходом підтверджував зниження кількості макрофагів та остеокластів у суглобах.

Щоденне пероральне введення інгібіторів Fms кінази, описане в даній заявці, приводило у випадку всіх досліджуваних дозувань (10, 20 та 50 мг/кг) до швидкої сприятливої дії у порівнянні з контрольною групою носіїв, що підтверджувалося зниженням клінічних показників, що відображається в зниженні набрякання та почервоніння кінцівок. Ця клінічна сприятлива дія підтверджувалася зниженням гістопатологічних показників запалення, ушкодження хрящів, утворення панусу та руйнування кістки. Кількість макрофагів та остеокластів знижувалася у суглобних тканинах, це підтверджувало, що спосіб дії сполук, описаних в даній заявці, являє собою інгібування рецепторної Fms тирозинкінази, яка важлива для проліферації та диференціювання цих клітинних ліній. Концентрація в плазмі у груп, яким вводили дозу, через 2 години після дозування явно підтверджувала пропорціональну дозі відповідь.

Всі патенти та інші посилання, представлені у даному описі, є показником рівня спеціалістів в галузі, до якої відноситься винахід, та включені у всій повноті шляхом посилання, включаючи будь-які таблиці та фігури, в тому ж ступені, як і у випадку, якщо б кожне посилання було індивідуально включено в дану заявку у всій повноті шляхом посилання.

Спеціалісту в даній галузі техніки буде очевидно, що даний винахід добре підходить для задоволення зазначених задач та переваг, а також задач та переваг, притаманних даній галузі. Способи, зміни та композиції, описані в даній заявці як відповідні кращі варіанти втілення, представлені як приклади та не обмежують обсяг даного винаходу. Зміни та інші застосування, які очевидні спеціалістам в даній галузі та включені в межі даного винаходу, визначені в обсязі даного винаходу.

Винахід, ілюстративно описаний в даній заявці, можна реалізовувати за відсутності будь-якого елементу або елементів, обмеження або обмежень, які конкретно не описані в даній заявці. Таким чином, наприклад, в кожному випадку в даній заявці будь-який з термінів "що містить" ("що включає"), "що складається по суті з" та "що складається з" можна замінити будь-яким з решти інших термінів. Таким чином, у випадку варіанту втілення винаходу, у якому використовують один з термінів, винахід також включає інший варіант втілення, де один з цих

термінів замінений на інший з цих термінів. В кожному варіанті втілення терміни мають загальноприйнятне значення. Таким чином, наприклад, один варіант втілення може описувати спосіб, "що включає" серію стадій, інший варіант описує спосіб, "що складається по суті" з тих же стадій, а третій варіант втілення описує спосіб, "що складається" з цих стадій.

- 5 Використовувані терміни та вирази застосовують як терміни для опису, але не обмеження, та застосування цих термінів та виразів не виключає будь-які еквіваленти описаних ознак або їх частин, але слід розуміти, що можливі різні модифікації в рамках заявленого винаходу. Таким чином, необхідно розуміти, що незважаючи на те, що даний винахід конкретно описаний кращими варіантами втілення та необов'язковими ознаками, модифікація та зміна понять, описаних в даній заявці, можуть здійснюватися спеціалістами в даній галузі, при цьому зазначені модифікації та зміни вважаються такими, що знаходяться в межах даного винаходу, визначеного формулою винаходу, що додається.

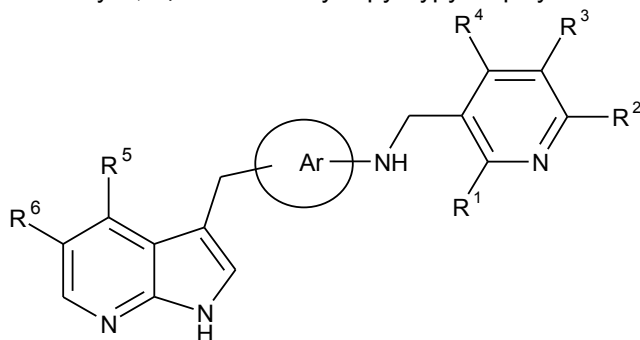
Крім того, якщо ознаки або аспекти винаходу описані в термінах груп Маркуша або інших угруповань альтернатив спеціалістам в даній галузі очевидно, що винахід таким чином описано в термінах будь-якого індивідуального члену або підгрупи членів або групи Маркуша або іншої групи.

Також, якщо не вказано інше, якщо різні числові значення запропоновані у варіанті втілення, тоді додаткові варіанти втілення описують, приймаючи два різних значення за межі діапазону. Зазначені діапазони також включені в межі описуваного винаходу.

20 Таким чином, додаткові варіанти втілення включені в рамки даного винаходу та представленої нижче формули винаходу.

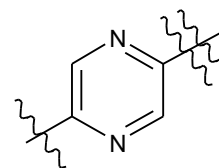
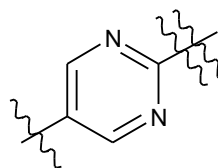
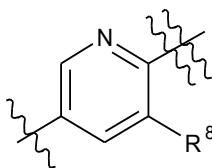
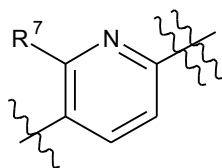
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 25 1. Сполука, що має хімічну структуру Формули I'

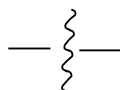
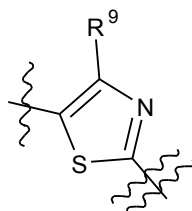


Формула I'
або її сіль, проліки, таутомер або стереоізомер,
у якій:

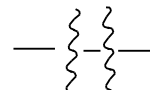
- 30 Ag вибраний з групи, що складається з:



та



де — означає місце приєднання Ag до -CH₂- в Формулі I та де — означає місце приєднання Ag до -NH- в Формулі I;



означає

R^1 , R^2 , R^3 та R^4 кожен незалежно вибраний з групи, що складається з -H, галогену, нижчого алкілу, галогензаміщеного нижчого алкілу, галогензаміщеної нижчої алкоксигрупи, алкоксизаміщеного нижчого алкілу, циклоалкіламіногрупи, -CN, -O- R^{40} , -S(O) $_2$ - R^{41} , -S(O) $_2$ -N(H)- R^{42} , -N(H)- R^{42} , -N(R^{42}) $_2$ та -N(H)-S(O) $_2$ - R^{43} , за умови, що щонайменше два з R^1 , R^2 , R^3 та R^4 являють собою -H, а один з R^1 , R^2 , R^3 та R^4 відрізняється від водню, де:

R^{40} являє собою нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, метоксизаміщений нижчий алкіл або циклоалкіл;

R^{41} , R^{42} та R^{43} являють собою нижчий алкіл;

R^5 вибраний з групи, що складається з -H, -F, -Cl, -Br, нижчого алкілу, галогензаміщеного алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, фенілу, піразолілу, -CN, -O- R^{10} , -C(O)-N(H)- R^{11} , -C(O)-O- R^{11} , -S(O) $_2$ - R^{12} , -S(O) $_2$ -N(H)- R^{11} , -N(H)-C(O)- R^{12} та -N(H)-S(O) $_2$ - R^{12} , де піразоліл необов'язково заміщений нижчим алкілом або гетероциклоалкілом;

R^6 вибраний з групи, що складається з H, галогену, нижчого алкілу, галогензаміщеного алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, фенілу, піразолілу, -CN, -O- R^{13} , -C(O)-N(H)- R^{14} , -C(O)-O- R^{14} , -S(O) $_2$ - R^{15} , -S(O) $_2$ -N(H)- R^{14} , -N(H)-C(O)- R^{15} та -N(H)-S(O) $_2$ - R^{15} , де піразоліл необов'язково заміщений нижчим алкілом або гетероциклоалкілом;

R^7 являє собою H, галоген або нижчий алкіл;

R^8 являє собою H, галоген або нижчу алкоксигрупу;

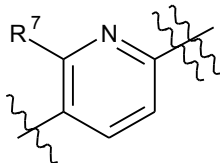
R^9 являє собою H або галоген;

R^{10} та R^{13} незалежно являють собою -H, нижчий алкіл, нижчий алкіл, заміщений -O-CH $_3$, нижчий алкіл, заміщений діалкіламіном, або нижчий алкіл, заміщений гетероциклоалкілом;

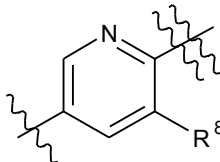
R^{11} та R^{14} незалежно являють собою водень або нижчий алкіл; та

R^{12} та R^{15} кожен незалежно являє собою нижчий алкіл, за умови, що сполука відрізняється від сполук, представлених в Таблиці 1.

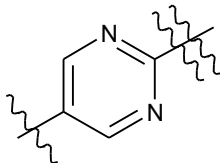
2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Ag являє собою



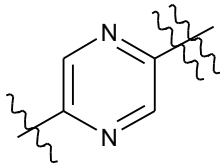
3. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Ag являє собою



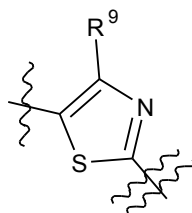
4. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Ag являє собою



5. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Ag являє собою



6. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Ag являє собою



7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, яка **відрізняється** тим, що:

i) R^1 , R^3 та R^4 являють собою H, а R^2 являє собою галоген; або

ii) R^1 , R^2 та R^3 являють собою -H, а R^4 являє собою галогензаміщений нижчий алкіл;

або

iii) R^1 та R^4 являють собою -H, а R^2 являє собою нижчу алкоксигрупу; або

iv) R^3 являє собою галоген; або

v) R^2 та R^4 являють собою -H, R^1 являє собою нижчу алкоксигрупу, а R^3 являє собою галоген.

8. Сполука за п. 7, яка **відрізняється** тим, що

i) R^1 , R^2 та R^3 являють собою -H, а R^4 являє собою $-\text{CF}_3$; або

ii) R^1 та R^4 являють собою -H, а R^2 являє собою $-\text{OCH}_3$; або

iii) R^3 являє собою F; або

iv) R^2 та R^4 являють собою -H, R^1 являє собою $-\text{OCH}_3$, а R^3 являє собою F.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що R^3 являє собою -H, -F, -Cl, -Br, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкініл, циклоалкіл, феніл, піразоліл, $-\text{CN}$, $-\text{O}-R^{10}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-R^{11}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-R^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2-R^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-R^{11}$, $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-R^{12}$ та $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-R^{12}$, де піразоліл необов'язково заміщений нижчим алкілом або гетероциклоалкілом.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що R^6 вибраний з групи, що складається з H, галогену, нижчого алкілу, фторзаміщеного нижчого алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, фенілу, піразолілу, $-\text{CN}$, $-\text{O}-R^{13}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-R^{14}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-R^{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2-R^{15}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-R^{14}$, $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-R^{15}$ та $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-R^{15}$, де піразоліл необов'язково заміщений нижчим алкілом або гетероциклоалкілом.

11. Сполука за п. 10, яка **відрізняється** тим, що R^6 являє собою галоген, нижчий алкіл або фторзаміщений нижчий алкіл.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1, 2 та 7-9, яка **відрізняється** тим, що R^7 являє собою H, галоген або нижчий алкіл.

13. Сполука за п. 12, яка **відрізняється** тим, що R^7 являє собою H, -F, -Cl, Br або $-\text{CH}_3$.

14. Сполука за будь-яким з пп. 1, 3, 7-9, яка **відрізняється** тим, що R^8 являє собою H, галоген або нижчу алкоксигрупу.

15. Сполука за п. 14, яка **відрізняється** тим, що R^8 являє собою H, -F, -Cl, Br або $-\text{OCH}_3$.

16. Сполука за будь-яким з пп. 1, 4, 7-9, яка **відрізняється** тим, що R^9 являє собою H або галоген.

17. Сполука за п. 16, яка **відрізняється** тим, що R^9 являє собою -H або -Cl.

18. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що:

R^1 , R^3 та R^4 являють собою -H, а R^2 являє собою -F, -Cl або -Br; або R^1 , R^2 та R^3 являють собою -H, а R^4 являє собою $-\text{CF}_3$; або R^1 та R^4 являють собою -H, R^2 являє собою $-\text{O}-\text{CH}_3$, а R^3 являє собою -F; або R^2 та R^4 являють собою -H, R^1 являє собою $-\text{O}-\text{CH}_3$, а R^3 являє собою -F;

R^5 вибраний з групи, що складається з -H, -F, -Cl, -Br, нижчого алкілу, фторзаміщеного нижчого алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, фенілу, піразолілу, $-\text{CN}$, $-\text{O}-R^{10}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-R^{11}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-R^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2-R^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-R^{11}$, $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-R^{12}$ та $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-R^{12}$, де піразоліл необов'язково заміщений нижчим алкілом або гетероциклоалкілом;

R^6 вибраний з групи, що складається з -H, -F, -Cl, -Br, нижчого алкілу, фторзаміщеного нижчого алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, фенілу, піразолілу, $-\text{CN}$, $-\text{O}-R^{13}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-R^{14}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-R^{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2-R^{15}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-R^{14}$, $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-R^{15}$ та $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-R^{15}$, де піразоліл необов'язково заміщений нижчим алкілом або гетероциклоалкілом;

R^7 являє собою -H, -F, -Cl або $-\text{CH}_3$;

R^8 являє собою -H, -F, $-\text{CH}_3$ або $-\text{O}-\text{CH}_3$;

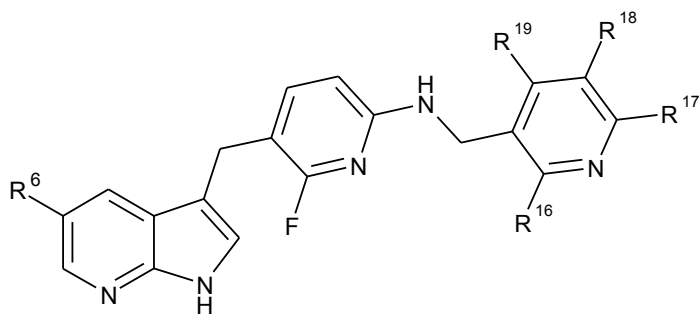
R^9 являє собою -H або -Cl;

R^{10} та R^{11} незалежно являють собою -H, нижчий алкіл, нижчий алкіл, заміщений $-\text{O}-\text{CH}_3$, нижчий алкіл, заміщений діалкіламіном, або нижчий алкіл, заміщений гетероциклоалкілом;

R^{11} та R^{14} незалежно являють собою водень або нижчий алкіл; та

R^{12} та R^{15} кожен незалежно являє собою нижчий алкіл.

19. Сполука за п. 1, що має Формулу II':



Формула II'

або її сіль, проліки, таутомер або стереоізомер,

у якій:

- 5 R^{16} , R^{17} , R^{18} та R^{19} кожен незалежно вибраний з групи, що складається з H, галогену, нижчого алкілу, нижчої алкоксигрупи, галогензаміщеного нижчого алкілу, алкоксизаміщеного нижчого алкілу, циклоалкіламіно, -CN, -O- R^{20} , -S(O)₂- R^{21} , -S(O)₂-N(H)- R^{22} , -N(H)- R^{22} , -N(R^{22})₂ та -N(H)-S(O)₂- R^{23} , за умови, що щонайменше два з R^{16} , R^{17} , R^{18} та R^{19} являють собою -H;

R^{20} являє собою нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, метоксизаміщений нижчий алкіл або циклоалкіл;

R^{21} являє собою нижчий алкіл;

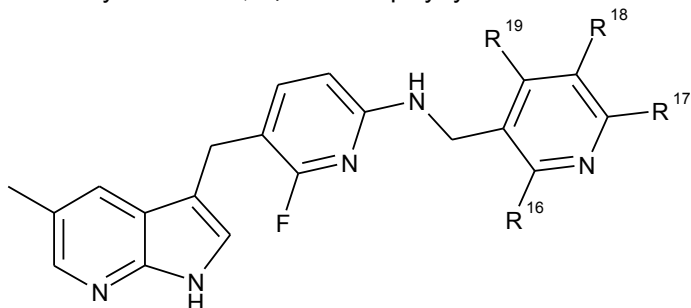
R^{22} являє собою нижчий алкіл; та

R^{23} являє собою нижчий алкіл.

20. Сполука за п. 19, яка **відрізняється** тим, що R^6 вибраний з групи, що складається з галогену, нижчого алкілу, фторзаміщеного нижчого алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, фенілу, піразолілу, -CN, -O- R^{13} , -C(O)-N(H)- R^{14} , -C(O)-O- R^{14} , -S(O)₂- R^{15} , -S(O)₂-N(H)- R^{14} , -N(H)-C(O)- R^{15} та -N(H)-S(O)₂- R^{15} , де піразоліл необов'язково заміщений нижчим алкілом або гетероциклоалкілом.

21. Сполука за п. 20, яка **відрізняється** тим, що R^6 являє собою F, Cl, Br, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкеніл, -CN, -C(O)-N(H)- R^{14} , -N(H)-C(O)- R^{15} , -C(O)-O- R^{14} , -S(O)₂- R^{15} , -S(O)₂-N(H)- R^{14} або -N(H)-S(O)₂- R^{15} .

22. Сполука за п. 19, що має Формулу II:

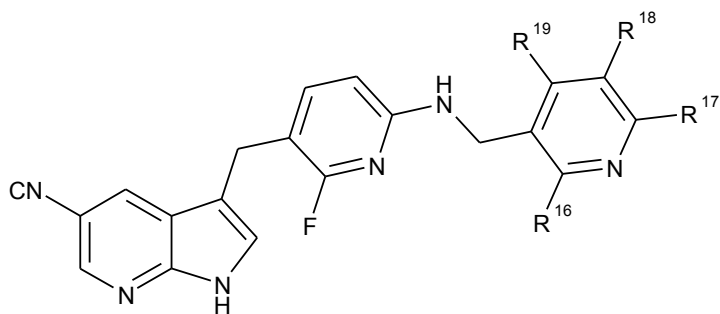


Формула II

25 23. Сполука за будь-яким з пп. 19-22, яка **відрізняється** тим, що кожен R^{16} , R^{17} , R^{18} та R^{19} незалежно вибраний з групи, що складається з -H, -F, -Cl, -Br, нижчого алкілу, фторзаміщеного нижчого алкілу, метоксизаміщеного нижчого алкілу, циклоалкіламіно, -CN, -O- R^{20} , -S(O)₂- R^{21} , -S(O)₂-N(H)- R^{22} , -N(H)- R^{22} , -N(R^{22})₂ та -N(H)-S(O)₂- R^{23} .

24. Сполука за п. 23, яка **відрізняється** тим, що кожен R^{16} , R^{17} , R^{18} та R^{19} незалежно вибраний з H, галогену, нижчого алкілу, нижчої алкоксигрупи, галогензаміщеного нижчого алкілу, -OR²⁰ або алкоксизаміщеного нижчого алкілу.

25. Сполука за п. 19, що має Формулу IIa:

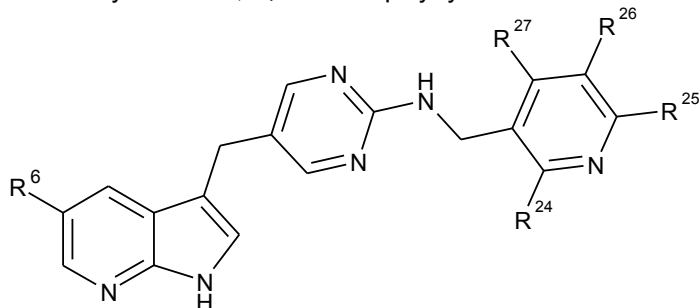


Формула IIa

26. Сполука за п. 25, яка **відрізняється** тим, що кожен R^{16} , R^{17} , R^{18} та R^{19} незалежно вибраний з групи, що складається з -H, -F, -Cl, -Br, нижчого алкілу, фторзаміщеного нижчого алкілу, метоксизаміщеного нижчого алкілу, циклоалкіламіногрупи, -CN, -O- R^{20} , -S(O)₂- R^{21} , -S(O)₂-N(H)- R^{22} , -N(H)- R^{22} , -N(R^{22})₂ та -N(H)-S(O)₂- R^{23} .

27. Сполука за п. 26, яка **відрізняється** тим, що кожен R^{16} , R^{17} , R^{18} та R^{19} незалежно вибраний з H, галогену, нижчого алкілу, нижчої алкоксигрупи, галогензаміщеного нижчого алкілу, -OR²⁰ або алкоксизаміщеного нижчого алкілу.

28. Сполука за п. 1, що має Формулу III':



Формула III'

або її сіль, проліки, таутомер або стереоізомер,

у якій:

R^{24} , R^{25} , R^{26} та R^{27} кожен незалежно вибраний з групи, що складається з -H, галогену, нижчого алкілу, нижчої алкоксигрупи, галогензаміщеного нижчого алкілу, нижчої алкоксигрупи, алкоксизаміщеного нижчого алкілу, циклоалкіламіно, -CN, -O- R^{28} , -S(O)₂- R^{29} , -S(O)₂-N(H)- R^{30} , -N(H)- R^{30} , -N(R^{30})₂ та -N(H)-S(O)₂- R^{31} , за умови, що щонайменше два з R^{24} , R^{25} , R^{26} та R^{27} являють собою -H;

R^{28} являє собою нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, метоксизаміщений нижчий алкіл або циклоалкіл;

R^{29} являє собою нижчий алкіл;

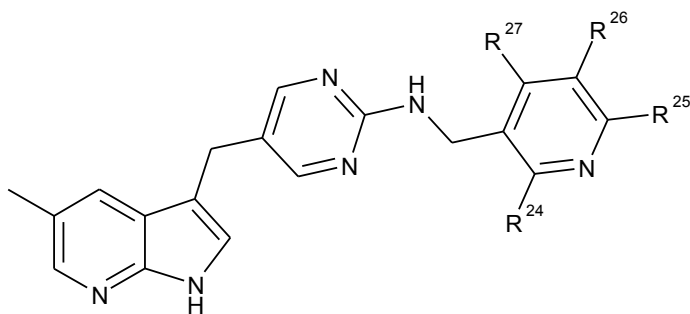
R^{30} являє собою нижчий алкіл; та

R^{31} являє собою нижчий алкіл.

29. Сполука за п. 28, яка **відрізняється** тим, що R^6 вибраний з групи, що складається з галогену, нижчого алкілу, фторзаміщеного нижчого алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, фенолу, піразолілу, -CN, -O- R^{13} , -C(O)-N(H)- R^{14} , -C(O)-O- R^{14} , -S(O)₂- R^{15} , -S(O)₂-N(H)- R^{14} , -N(H)-C(O)- R^{15} та -N(H)-S(O)₂- R^{15} , де піразоліл необов'язково заміщений нижчим алкілом або гетероциклоалкілом.

30. Сполука за п. 29, яка **відрізняється** тим, що R^6 являє собою F, Cl, Br, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкеніл, -CN, -C(O)-N(H)- R^{14} , -N(H)-C(O)- R^{15} , -C(O)-O- R^{14} , -S(O)₂- R^{15} , -S(O)₂-N(H)- R^{14} або -N(H)-S(O)₂- R^{15} .

31. Сполука за п. 28, що має Формулу III:



Формула III

32. Сполука за будь-яким з пп. 28-31, яка **відрізняється** тим, що кожен R^{24} , R^{25} , R^{26} та R^{27} незалежно вибраний з групи, що складається з -H, -F, -Cl, -Br, нижчого алкілу, фторзаміщеного нижчого алкілу, нижчої алкоксигрупи, метоксизаміщеного нижчого алкілу, циклоалкіламіно, -CN, -O- R^{20} , -S(O)₂- R^{21} , -S(O)₂-N(H)- R^{22} , -N(H)- R^{22} , -N(R^{22})₂ та -N(H)-S(O)₂- R^{23} .

33. Сполука за п. 32, яка **відрізняється** тим, що кожен R^{24} , R^{25} , R^{26} та R^{27} незалежно вибраний з H, галогену, нижчого алкілу, нижчої алкоксигрупи, галогензаміщеного нижчого алкілу, -OR²⁰ або алкоксизаміщеного нижчого алкілу.

34. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що сполука вибрана з групи, що складається з:

[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2,6-диметоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-1496),

[6-фтор-5-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-1622),

N-(3-{2-фтор-6-[(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)ацетаміду (P-1669),

N-(3-{6-[(6-хлорпіридин-3-ілметил)аміно]-2-фторпіридин-3-ілметил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)метансульфонаміду (P-1679),

[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)аміну (P-2001),

[6-фтор-5-(5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)аміну (P-2028),

[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2029),

[6-фтор-5-(5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2030),

[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2038),

[6-фтор-5-(5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2043),

[6-фтор-5-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2045),

(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2048),

(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2049),

[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2052),

(6-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2057),

(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-піримідин-2-іл]аміну (P-2061),

[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2062),

[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2063),

[5-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2064),

[6-фтор-5-(5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-метилпіридин-4-ілметил)аміну (P-2067),

- [5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(4-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2070),
 (5-фтор-2-метоксипіридин-4-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2071),
 5 (5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2073),
 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(2-метилпіридин-4-ілметил)аміну (P-2075),
 (6-хлорпіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну
 10 (P-2078),
 (6-хлорпіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2088),
 (2,6-диметоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2097),
 15 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-фторпіридин-3-ілметил)аміну (P-2103),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(2-фторпіридин-4-ілметил)аміну (P-2118),
 (2-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну
 20 (P-2139),
 3-[[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іламіно]метил]-5-фтор-1-метил-1Н-піридин-2-ону (P-2157),
 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2165),
 25 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(5-фторпіридин-3-ілметил)аміну (P-2176),
 3-{2-фтор-6-[(5-фтор-2-метоксипіридин-3-ілметил)аміно]піридин-3-ілметил}-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрилу (P-2193),
 5-[(5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-6-фтор-N-[(5-фтор-6-метокси-3-піридил)метил]піридин-2-аміну (P-2203),
 30 3-[[2-фтор-6-[(5-фтор-6-метокси-3-піридил)метиламіно]-3-піридил]метил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрилу (P-2204),
 6-хлор-N-[(5-фтор-2-метокси-3-піридил)метил]-5-[(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-аміну (P-2205) та
 35 6-фтор-N-[(5-фтор-6-метокси-3-піридил)метил]-5-[[5-(трифторметил)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил]піридин-2-аміну (P-2206).
 35. **Відрізняється** тим, що сполука вибрана з групи, що складається з:
 (6-метоксипіридин-3-ілметил)-[3-метил-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-1554),
 40 [3-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-1562),
 (6-хлорпіридин-3-ілметил)-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2003),
 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-фторпіридин-3-ілметил)аміну (P-2004),
 45 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(3,4-дифторбензил)аміну (P-2008),
 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(3-метилбензил)аміну (P-2013),
 [5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2019),
 50 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2031),
 (4-хлорбензил)-[6-фтор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2032),
 (4-хлорбензил)-[6-фтор-5-(4-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2037),
 55 (6-метилпіридин-2-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2079),
 [5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(6-морфолін-4-ілпіридин-2-ілметил)аміну (P-2081),

- [5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(6-піролідин-1-ілпіридин-2-ілметил)аміну (P-2082),
 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(5-метилпіридин-2-ілметил)аміну (P-2131),
 5 [3-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2146),
 [3-фтор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2147),
 (2-циклопентилоксіпіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2148),
 10 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2154),
 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)тіазол-2-іл]-(6-метоксипіридин-2-ілметил)аміну (P-2163),
 15 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-3-фторпіридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2172),
 (2-[[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил}феніл)аміду етансульфоїкислоти (P-2198) та
 (3-фтор-5-[[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іламіно]метил}феніл)аміду етансульфоїкислоти (P-2202).
 20 36. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що сполука вибрана з групи, що складається з:
 (6-трифторметилпіридин-3-ілметил)-[5-(5-трифторметил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-1644),
 (5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-трифторметил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-1646),
 25 [5-(5-циклопропіл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-1667),
 (6-хлорпіридин-3-ілметил)-[5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2003),
 30 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-фторпіридин-3-ілметил)аміну (P-2004),
 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(3-фтор-5-трифторметилбензил)аміну (P-2009),
 [5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2019),
 35 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2029),
 [6-фтор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2030),
 40 [6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)аміну (P-2031),
 (4-хлорбензил)-[6-фтор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2032),
 (2-хлорбензил)-[6-фтор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2034),
 45 (4-хлорбензил)-[6-фтор-5-(4-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2037),
 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]-(6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2038),
 50 (5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2040),
 (5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-піридин-2-іл]аміну (P-2041),
 (5-хлорпіридин-2-ілметил)-[6-фтор-5-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2044),
 55 (5-хлорпіридин-2-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2047),
 (5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2048),

(4-хлорбензил)-[6-фтор-5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піридин-2-іл]аміну (P-2050),

(6-метоксипіридин-3-ілметил)-[5-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)піримідин-2-іл]аміну (P-2057),

5 [5-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-6-фторпіридин-2-іл]-(5-фтор-6-метоксипіридин-3-ілметил)аміну (P-2165).

37. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-36 та фармацевтично прийнятний наповнювач або носій.

38. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-36 у приготуванні лікарського засобу.

10 39. Спосіб лікування суб'єкта, що страждає від або має ризик захворювання або стану, що включає введення суб'єкту, який цього потребує, ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-36, причому захворювання або стан вибрано з групи, що складається з розсіяного склерозу, гліобластоми, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, ревматоїдного артриту, остеоартриту, атеросклерозу, системного вовчакового еритематозу, гломерулонефриту, інтерстиціального нефриту, вовчакового нефриту, некрозу каналців, діабетичної нефропатії та гіпертрофії нирок, метастатичного раку молочної залози, раку передміхурової залози, множинної мієломи, меланоми, гострого мієлоїдного лейкозу, метастазів у мозку, нейрофіброматозу, стромальних пухлин у шлунково-кишковому тракті та гострого мієлоїдного лейкозу.

20 40. Спосіб за п. 39, який **відрізняється** тим, що захворювання або стан вибрано з групи, що складається з розсіяного склерозу, гліобластоми, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, ревматоїдного артриту, остеоартриту, атеросклерозу, системного вовчакового еритематозу, гломерулонефриту, інтерстиціального нефриту, вовчакового нефриту, некрозу каналців, діабетичної нефропатії та гіпертрофії нирок.

25 41. Спосіб за п. 39, який **відрізняється** тим, що захворювання або стан вибрано з групи, що складається з метастатичного раку молочної залози, раку передміхурової залози, множинної мієломи, меланоми, гострого мієлоїдного лейкозу, метастазів у мозку, нейрофіброматозу, стромальних пухлин у шлунково-кишковому тракті, ревматоїдного артриту та розсіяного склерозу.

30 42. Спосіб за п. 39, який **відрізняється** тим, що захворювання або стан являє собою гострий мієлоїдний лейкоз.

43. Спосіб за п. 40, що включає введення суб'єкту, який цього потребує, ефективної кількості сполуки за п. 34.

35 44. Спосіб за п. 41, що включає введення суб'єкту, який цього потребує, ефективної кількості сполуки за п. 35.

45. Спосіб за п. 42, що включає введення суб'єкту, який цього потребує, ефективної кількості сполуки за п. 36.

46. Фармацевтична композиція за п. 37, яка **відрізняється** тим, що додатково містить інший лікарський засіб, вибраний з:

40 i) алкілюючого агента, вибраного з адозелезину, алтретаміну, бізелезину, бусульфону, карбоплатину, карбоксону, кармустину, хлорамбуцилу, цисплатину, циклофосфаміду, дакарбазину, естрамустину, фотемустину, гепсульфаму, іфосфаміду, імпротульфону, ірофульвену, ломустину, мехлоретаміну, мелфалану, оксаліплатину, піпосульфону, семустину, стрептозоцину, темозоломід, тіотепа та треоосульфону;

45 ii) антибіотика, вибраного з блеоміцину, дактиномицину, даунорубіцину, доксорубіцину, епірубіцину, ідарубіцину, меногарилу, мітоміцину, мітоксантрон, неокарциностатину, пентостатину та плікаміцину; антиметаболіту, що включає, але не обмежується ними, азацитидин, капецитабін, кладрибін, клофарабін, цитарабін, децитабін, флоксуридин, флударабін, 5-фторурацил, фторафур, гемцитабін, гідроксисечовину,

50 меркаптопурин, метотрексат, неларабін, пеметрексед, ралтитрексед, тіогуанін та триметрексед;

iii) агента для імунотерапії, вибраного з алемтузумабу, бевацизумабу, цетуксимабу, галіксимабу, гемтузумабу, панітумумабу, пертузумабу, ритуксимабу, тозитумумабу, трастузумабу та 90Y ібритумумабу тіуксетану; гормону або антагоніста гормонів, що включає, але не обмежується ними, анастрозол, андрогени, бусерелін, діетилстилбестрол, ексеместан, флутамід, фулвестрант, гозерелін, ідоксифен, летрозол, лейпролід, магестрол, ралоксифен, тамоксифен та тореміфен;

iv) таксану, вибраного з DJ-927, доцетакселу, TPI 287, паклітакселу та DNA-паклітакселу;

v) ретиноїду, вибраного з алітретиноїну, бексаротену, фенретиноїду, ізотретиноїну та третиноїну;

60 vi) алкалоїду, вибраного з етопозиду, гомогарингтоніну, теніпозиду, вінбластину, вінкрістину, віндесину та вінорелбіну;

vii) антиангіогенного агента, вибраного з AE-941 (GW786034, Neovastat), ABT-510, 2-метоксіестрадіолу, леналідоміду та талідоміду;

viii) інгібітору топоізомерази, вибраного з амсакрину, едотекарину, ексатекану, іринотекану (а також його активного метаболіту SN-38 (7-етил-10-гідроксиамптотецину)), рубітекану, топотекану та 9-аміноамптотецину;

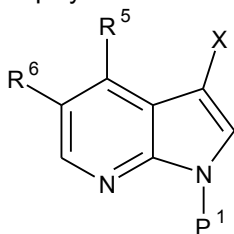
ix) інгібітору кінази, вибраного з ерлотинібу, гефітинібу, флавопіридолу, іматинібу мезилату, лапатинібу, сорафенібу, сунітинібу малату, AEE-788, AG-013736, AMG 706, AMN107, BMS-354825, BMS-599626, UCN-01 (7-гідроксистауроспорину) та ваталанібу;

x) інгібітору передачі цільового сигналу, вибраного з бортезомібу, гелданаміцину та рапаміцину;

xi) модифікатора біологічної відповіді, вибраного з іміквімоду, інтерферону-альфа та інтерлейкіну-2; та

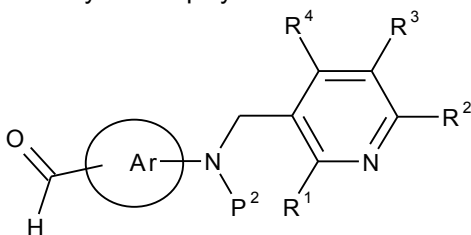
xii) хіміотерапевтичного агента, вибраного з 3-AP (3-аміно-2-карбоксальдегіду тіосемікарбазону), алтрасентану, аміноглутетиміду, анагреліду, аспарагінази, бріостатину-1, циленгітиду, елескломолу, ерибуліну мезилату (E7389), іксабепілону, лонідаміну, маспроколу, мітогуаназону, облімерсену, суліндаку, тестолактону, тіазофурину, інгібіторів mTOR (наприклад, темсиролімусу, еверолімусу, дефоролімусу), інгібіторів PI3K (наприклад, BEZ235, GDC-0941, XL147, XL765), інгібіторів Cdk4 (наприклад, PD-332991), інгібіторів Akt, інгібіторів Hsp90 (наприклад, танеспіміцину) та інгібіторів фарнезилтрансферази (наприклад, типіфарнібу).

47. Спосіб одержання сполуки Формули I за п. 1, що включає: приведення у взаємодію сполуки Формули IV



Формула IV

зі сполукою Формули V

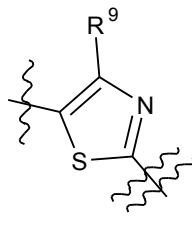
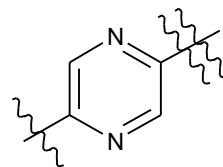
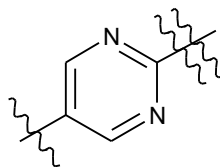
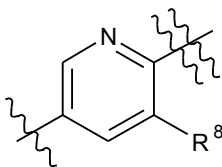
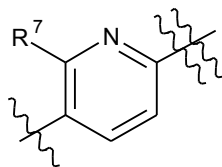


Формула V

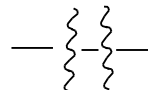
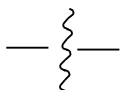
в умовах, достатніх для одержання сполуки Формули I, де P¹ та P² кожен незалежно являє собою амінозахисну групу;

X являє собою H або галоген;

Ar вибраний з групи, що складається з:



та



де означає місце приєднання Ag до $-\text{CH}_2-$ в Формулі I та де

означає

місце приєднання Ag до $-\text{NH}-$ в Формулі I;

- 5 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ та R^4 кожен незалежно вибраний з групи, що складається з $-\text{H}$, нижчого алкілу, галогензаміщеного нижчого алкілу, алкоксизаміщеного нижчого алкілу, циклоалкіламіно, $-\text{CN}$, $-\text{O}-\text{R}^{40}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{41}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{42}$, $-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{42}$, $-\text{N}(\text{R}^{42})_2$ та $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{43}$, за умови, що щонайменше два з $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ та R^4 являють собою $-\text{H}$, а один з $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ та R^4 відрізняється від водню, де:

R^{40} являє собою нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, метоксизаміщений нижчий алкіл або циклоалкіл;

- 10 $\text{R}^{41}, \text{R}^{42}$ та R^{43} являють собою нижчий алкіл;

R^5 вибраний з групи, що складається з $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, нижчого алкілу, галогензаміщеного алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, фенілу, піразолілу, $-\text{CN}$, $-\text{O}-\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{11}$, $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{12}$ та $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{12}$, де піразоліл необов'язково заміщений нижчим алкілом або гетероциклоалкілом;

- 15 R^6 вибраний з групи, що складається з H , галогену, нижчого алкілу, галогензаміщеного алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, фенілу, піразолілу, $-\text{CN}$, $-\text{O}-\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{H})-\text{R}^{14}$, $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{15}$ та $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{15}$, де піразоліл необов'язково заміщений нижчим алкілом або гетероциклоалкілом;

R^7 являє собою H , галоген або нижчий алкіл;

- 20 R^8 являє собою H , галоген, нижчий алкіл або нижчий алкокси;

R^9 являє собою H або галоген;

R^{10} та R^{13} незалежно являють собою $-\text{H}$, нижчий алкіл, нижчий алкіл, заміщений $-\text{O}-\text{CH}_3$, нижчий алкіл, заміщений діалкіламіном, або нижчий алкіл, заміщений гетероциклоалкілом;

R^{11} та R^{14} незалежно являють собою водень або нижчий алкіл; та

- 25 R^{12} та R^{15} кожен незалежно являє собою нижчий алкіл.

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601