



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95244 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

C07C 49/517 (2006.01)

A61P 35/00

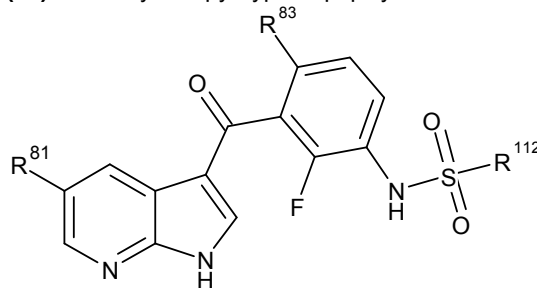
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) СПОЛУКИ ТА СПОСІБ МОДУЛЮВАННЯ АКТИВНОСТІ КІНАЗ, ТА ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЇХ ЗАСТОСУ-
ВАННЯ

1

(21) a200800780
(22) 21.06.2006
(24) 25.07.2011
(86) PCT/US2006/024361, 21.06.2006
(31) 60/692,960
(32) 22.06.2005
(33) US
(31) 60/731,528
(32) 28.10.2005
(33) US
(46) 25.07.2011, Бюл.№ 14, 2011 р.
(72) ІБРАХІМ ПРАХБХА Н., US, АРТІС ДІН Р., US, БРЕМЕР РАЯН, US, МАМО ШУМЕС, US, НЕСПІ МАРІКА, IT/US, ЖАНГ ЧАО, CN/US, ЖАНГ ДЖА-ЖОНГ, CN/US, ЖУ ЙОНГ-ЛІАНГ, CN/US, ЦАІ ДЖЕЙМС, US, ХІРТ КЛАУС-ПЕТЕР, US, БОЛЛАГ ГІДЕОН, US, СПЕВАК УЕЙН, US, ЧО ХАННА, US, ДЖІЛЕТТ СЕМЮЕЛ ДЖ., US, ВУ ГУАКСЯМ, CN/US, ЖУ ХОНГЯО, US, ШІ ШЕНГХУА, US
(73) ПЛЕКСІКОН, ІНК., US
(56) WO 2004/016610 A (ASTRAZENECA AB; AADAL NIELSEN, PETER; BRIMERT, THOMAS; KRISTOFFERSSON), 26.02.2004
BARTON ET AL.: "The chemistry of pentavalent organobismuth reagents. Part X. Studies on the phenylation and oxidation of phenols" TETRAHEDRON, vol. 43, no. 2, 1987, pages 323-332
US 2234705 A (NORMINGTON JAMES B ET AL), 11.03.1941
LANGHAM ET AL.: "Metalation of Halogen-Metal Interconversion Reactions of Some Halogenated Phenyl Ethers" J. AM. CHEM. SOC., vol. 63, 1941, pages 545-549
HEACOCK ET AL.: "Orientation and Relative Reaction rate Factors in aromatic Substitution by the Benzensulfonimido Radical" J. AM. CHEM. SOC., vol. 82, 1960, pages 3460-3463
DE 2413258 A1 (BAYER AG, 5090 LEVERKUSEN), 02.10.1975
CURTIN ET AL.: "Discovery and Evaluation of a Series of 3-Acylindole Imidazopyridine Platelet-Activating Factor Antagonists" J. MED. CHEM., vol. 41, 1998, pages 74-95

2

PIERCE ET AL.: "Local anaesthetics. I. beta-Monoalkylaminoethyl Esters of Alkoxybenzoic Acids" J. AM. CHEM. SOC., vol. 64, 1942, pages 1691-1694
(57) 1. Сполука структурної формули IIIm:



формула IIIm

або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R⁸¹ вибирають з групи, що містить водень, галоген, необов'язково заміщений C₁-C₆алкіл, необов'язково заміщений C₂-C₆алкеніл, необов'язково заміщений C₂-C₆алкініл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)OR⁶⁸, -C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)NH₂, -NR⁶⁹C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)NH₂, -NR⁶⁹C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂NH₂, -NR⁶⁹S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)R⁶⁸ і -S(O)₂R⁶⁸,
R⁸³ вибирають з групи, що містить водень, фтор і

хлор;
R¹¹² вибирають з групи, що містить необов'язково заміщений C₂-C₆алкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил і -NR⁷⁹R⁸⁰;

R⁶⁸ вибирають з групи, що містить необов'язково заміщений C₁-C₆алкіл, необов'язково заміщений C₂-C₆алкеніл, за умови, однак, що, коли R⁶⁸ є необов'язково заміщений C₂-C₆алкеніл, його алкеновий вуглець не зв'язаний з N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) або C(S) з -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, -C(O)R⁶⁸, -

(13) C2

(11) 95244

(19) UA

$C(S)R^{68}$, $-C(O)OR^{68}$, $-C(O)NR^{69}R^{68}$, $-C(S)NR^{69}R^{68}$, $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$, $-NR^{69}C(O)R^{68}$, $-NR^{69}C(S)R^{68}$, $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$, $-NR^{69}C(O)NH_2$, $-NR^{69}C(S)NH_2$, $-NR^{69}S(O)_2NH_2$, $-NR^{69}C(S)NH_2$, $-NR^{69}C(S)NR^{69}R^{68}$, $-NR^{69}S(O)_2NH_2$, $-NR^{69}S(O)_2NR^{69}R^{68}$, $-S(O)R^{68}$ або $-S(O)_2R^{68}$, не обов'язково заміщений C_2 - C_6 алкініл, за умови, однак, що, коли R^{68} є не обов'язково заміщений C_2 - C_6 алкініл, його алкіновий вуглець не зв'язаний з N, S, O, $S(O)_2$, $C(O)$ або $C(S)$ з $-OR^{68}$, $-SR^{68}$, $-NR^{69}R^{68}$, $-C(O)R^{68}$, $-C(S)R^{68}$, $-C(O)OR^{68}$, $-C(O)NR^{69}R^{68}$, $-C(S)NR^{69}R^{68}$, $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$, $-NR^{69}C(O)R^{68}$, $-NR^{69}C(S)R^{68}$, $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$, $-NR^{69}C(O)NH_2$, $-NR^{69}C(S)NH_2$, $-NR^{69}S(O)_2NH_2$, $-NR^{69}C(S)NR^{69}R^{68}$, $-NR^{69}S(O)_2NR^{69}R^{68}$, $-S(O)R^{68}$ або $-S(O)_2R^{68}$, не обов'язково заміщений циклоалкіл, не обов'язково заміщений гетероциклоалкіл, не обов'язково заміщений арил і не обов'язково заміщений гетероарил; R^{69} вибирають з групи, що містить водень і не обов'язково заміщений C_1 - C_6 алкіл; і R^{79} і R^{80} є незалежно водень або не обов'язково заміщений C_1 - C_6 алкіл, або R^{79} і R^{80} , об'єднані з азотом, до якого вони приєднані, утворюють не обов'язково заміщений 5-7-членний гетероциклоалкіл;

де:

не обов'язково заміщеним C_1 - C_6 алкілом, як R^{68} , R^{69} , R^{79} , R^{80} або R^{81} , або C_2 - C_6 алкілом, як R^{112} , є C_1 - C_6 алкіл або C_2 - C_6 алкіл, відповідно, не обов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що містить -F, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^o, -SR^o, -OC(O)R^o, -OC(S)R^o, -C(O)R^o, -C(S)R^o, -C(O)OR^o, -C(S)OR^o, -S(O)R^o, -S(O)₂R^o, -C(O)NHR^o, -C(S)NHR^o, -C(O)NR^oR^o, -C(S)NR^oR^o, -S(O)₂NHR^o, -S(O)₂NR^oR^o, -C(NH)NHR^o, -C(NH)NR^oR^o, -NHC(O)R^o, -NHC(S)R^o, -NR^oC(O)R^o, -NR^oC(S)R^o, -NHS(O)₂R^o, -NR^oS(O)₂R^o, -NHC(O)NHR^o, -NHC(S)NHR^o, -NR^oC(O)NH₂, -NR^oC(S)NH₂, -NR^oC(O)NHR^o, -NR^oC(S)NHR^o, -NHC(O)NR^oR^o, -NHC(S)NR^oR^o, -NR^oC(O)NR^oR^o, -NR^oC(S)NR^oR^o, -NHS(O)₂NHR^o, -NR^oS(O)₂NH₂, -NR^oS(O)₂NHR^o, -NHS(O)₂NR^oR^o, -NR^oS(O)₂NR^oR^o, -NHR^o, -NR^oR^o, -R^d, -R^e, -R^f і -R^g;

не обов'язково заміщеним C_2 - C_6 алкенілом, як R^{68} або R^{81} , є C_2 - C_6 алкеніл, не обов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що містить -F, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^o, -SR^o, -OC(O)R^o, -OC(S)R^o, -C(O)R^o, -C(S)R^o, -C(O)OR^o, -C(S)OR^o, -S(O)R^o, -S(O)₂R^o, -C(O)NHR^o, -C(S)NHR^o, -C(O)NR^oR^o, -C(S)NR^oR^o, -S(O)₂NHR^o, -S(O)₂NR^oR^o, -C(NH)NHR^o, -C(NH)NR^oR^o, -NHC(O)R^o, -NHC(S)R^o, -NR^oC(O)R^o, -NR^oC(S)R^o, -NHS(O)₂R^o, -NR^oS(O)₂R^o, -NHC(O)NHR^o, -NHC(S)NHR^o, -NR^oC(O)NH₂, -NR^oC(S)NH₂, -NR^oC(O)NHR^o, -NR^oC(S)NHR^o, -NHC(O)NR^oR^o, -NHC(S)NR^oR^o, -NR^oC(O)NR^oR^o, -NR^oC(S)NR^oR^o, -NHS(O)₂NHR^o, -NR^oS(O)₂NH₂, -NR^oS(O)₂NHR^o, -NHS(O)₂NR^oR^o, -NR^oS(O)₂NR^oR^o, -NHR^o, -NR^oR^o, -R^d, -R^f і -R^g;

не обов'язково заміщеним C_2 - C_6 алкінілом, як R^{68} або R^{81} , є C_2 - C_6 алкініл, не обов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з гру-

пи, що містить -F, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^o, -SR^o, -OC(O)R^o, -OC(S)R^o, -C(O)R^o, -C(S)R^o, -C(O)OR^o, -C(S)OR^o, -S(O)R^o, -S(O)₂R^o, -C(O)NHR^o, -C(S)NHR^o, -C(O)NR^oR^o, -C(S)NR^oR^o, -S(O)₂NHR^o, -S(O)₂NR^oR^o, -C(NH)NHR^o, -C(NH)NR^oR^o, -NHC(O)R^o, -NHC(S)R^o, -NR^oC(O)R^o, -NR^oC(S)R^o, -NHS(O)₂R^o, -NR^oS(O)₂R^o, -NHC(O)NHR^o, -NHC(S)NHR^o, -NR^oC(O)NH₂, -NR^oC(S)NH₂, -NR^oC(O)NHR^o, -NR^oC(S)NHR^o, -NHC(O)NR^oR^o, -NHC(S)NR^oR^o, -NR^oC(O)NR^oR^o, -NR^oC(S)NR^oR^o, -NHS(O)₂NHR^o, -NR^oS(O)₂NH₂, -NR^oS(O)₂NHR^o, -NHS(O)₂NR^oR^o, -NR^oS(O)₂NR^oR^o, -NHR^o, -NR^oR^o, -R^d, -R^e і -R^g;

не обов'язково заміщеним циклоалкілом, не обов'язково заміщеним гетероциклоалкілом, не обов'язково заміщеним арилом або не обов'язково заміщеним гетероарилом, як R^{68} , R^{81} , R^{112} , або не обов'язково заміщеним 5-7-членним гетероциклоалкілом, як R^{79} і R^{80} , об'єднані з азотом, до якого вони приєднані, є циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил або 5-7-членний гетероциклоалкіл, відповідно, кожен з яких не обов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що містить галоген, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^o, -SR^o, -OC(O)R^o, -OC(S)R^o, -C(O)R^o, -C(S)R^o, -C(O)OR^o, -C(S)OR^o, -S(O)R^o, -S(O)₂R^o, -C(O)NHR^o, -C(S)NHR^o, -C(O)NR^oR^o, -C(S)NR^oR^o, -S(O)₂NHR^o, -S(O)₂NR^oR^o, -C(NH)NHR^o, -C(NH)NR^oR^o, -NHC(O)R^o, -NHC(S)R^o, -NR^oC(O)R^o, -NR^oC(S)R^o, -NHS(O)₂R^o, -NR^oS(O)₂R^o, -NHC(O)NHR^o, -NHC(S)NHR^o, -NR^oC(O)NH₂, -NR^oC(S)NH₂, -NR^oC(O)NHR^o, -NR^oC(S)NHR^o, -NHC(O)NR^oR^o, -NHC(S)NR^oR^o, -NR^oC(O)NR^oR^o, -NR^oC(S)NR^oR^o, -NHS(O)₂NHR^o, -NR^oS(O)₂NH₂, -NR^oS(O)₂NHR^o, -NHS(O)₂NR^oR^o, -NR^oS(O)₂NR^oR^o, -NHR^o, -NR^oR^o, -R^d, -R^e, -R^f і -R^g;

кожен R^o, R^p і R^c незалежно вибирають з групи, що містить R^d, R^e, R^f і R^g, або R^p і R^c, об'єднані з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членний гетероциклоалкіл або 5- або 7-членний азотовмісний гетероарил, де 5-7-членний гетероциклоалкіл або 5- або 7-членний азотовмісний гетероарил, відповідно, є не обов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що містить галоген, -NO₂, -CN, -OH, -NH₂, -OR^u, -SR^u, -NHR^u, -NR^uR^u, -R^x і -R^y;

кожен R^d є незалежно C_1 - C_6 алкіл, де C_1 - C_6 алкіл є не обов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^k, -SR^k, -OC(O)R^k, -OC(S)R^k, -C(O)R^k, -C(S)R^k, -C(O)OR^k, -C(S)OR^k, -S(O)R^k, -S(O)₂R^k, -C(O)NHR^k, -C(S)NHR^k, -C(O)NR^kR^k, -C(S)NR^kR^k, -S(O)₂NHR^k, -S(O)₂NR^kR^k, -C(NH)NHR^k, -C(NH)NR^mRⁿ, -NHC(O)R^k, -NHC(S)R^k, -NR^kC(O)R^k, -NR^kC(S)R^k, -NHS(O)₂R^k, -NR^kS(O)₂R^k, -NHC(O)NHR^k, -NHC(S)NHR^k, -NR^kC(O)NH₂, -NR^kC(S)NH₂, -NR^kC(O)NHR^k, -NR^kC(S)NHR^k, -NHC(O)NR^kR^k, -NHC(S)NR^kR^k, -NR^kC(O)NR^kR^k, -NR^kC(S)NR^kR^k, -NHS(O)₂NHR^k, -NR^kS(O)₂NH₂, -

R^1, R^2, R^3 і R^4 в кожному випадку незалежно вибирають з групи, що містить C_1 -С₆алкіл, С₃-₆алкеніл, С₃-₆алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил; де C_1 -С₆алкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що містить $-R^y$, фтор, $-OH$, $-NH_2$, C_1 -С₆алкокси, фторзаміщений C_1 -С₆алкокси, C_1 -С₆алкілтіо, фторзаміщений C_1 -С₆алкілтіо, моноал-

кіламіно, діалкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що будь-який замісник при атомі вуглецю C₁-C₆алкілу, зв'язаний з будь-яким з O, S, або N з -OR^r, -SR^r, -C(O)OR^r, -C(S)OR^r, -C(O)NHR^r, -C(S)NHR^r, -C(O)NR^rR^r, -C(S)NR^rR^r, -S(O)₂NHR^r, -S(O)₂NR^rR^r, -C(NH)NHR^r, -NR^rC(O)R^r, -NR^rC(S)R^r, -NR^rS(O)₂R^r, -NHC(O)NHR^r, -NHC(S)NHR^r, -NR^rC(O)NH₂, -NR^rC(S)NH₂, -NR^rC(O)NHR^r, -NR^rC(S)NHR^r, -NHC(O)NR^rR^r, -NHC(S)NR^rR^r, -NR^rC(O)NR^rR^r, -NR^rC(S)NR^rR^r, -NHS(O)₂NHR^r, -NR^rS(O)₂NH₂, -NR^rS(O)₂NHR^r, -NHS(O)₂NR^rR^r, -NR^rS(O)₂NR^rR^r, -NHR^r або -NR^rR^r, вибирають з групи, що містить фтор і -R^y; і де C₃₋₆алкенілі або C₃₋₆алкінілі, відповідно, є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що містить -R^y, фтор, C₁-C₆алкіл, фторзаміщений C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкокси, фторзаміщений C₁-C₆алкілтіо, моноалкіламіно, діалкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що будь-який замісник при атомі вуглецю C₃₋₆алкенілу або C₃₋₆алкінілу, зв'язаний з будь-яким з O, S, або N з -OR^r, -SR^r, -C(O)OR^r, -C(S)OR^r, -C(O)NHR^r, -C(S)NHR^r, -C(O)NR^rR^r, -C(S)NR^rR^r, -S(O)₂NHR^r, -S(O)₂NR^rR^r, -C(NH)NHR^r, -NR^rC(O)R^r, -NR^rC(S)R^r, -NR^rS(O)₂R^r, -NHC(O)NHR^r, -NHC(S)NHR^r, -NR^rC(O)NH₂, -NR^rC(S)NH₂, -NR^rC(O)NHR^r, -NR^rC(S)NHR^r, -NHC(O)NR^rR^r, -NHC(S)NR^rR^r, -NR^rC(O)NR^rR^r, -NR^rC(S)NR^rR^r, -NHS(O)₂NHR^r, -NR^rS(O)₂NH₂, -NR^rS(O)₂NHR^r, -NHS(O)₂NR^rR^r, -NHR^r або -NR^rR^r, вибирають з групи, що містить фтор, C₁-C₆алкіл, фторзаміщений C₁-C₆алкіл і -R^y; і де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, відповідно, є необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, вибраними з групи, що містить галоген, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, C₁-C₆алкіл, фторзаміщений C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкокси, фторзаміщений C₁-C₆алкілтіо, моноалкіламіно, діалкіламіно і циклоалкіламіно, або R^s і R^t, об'єднані з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членний гетероциклоалкіл або 5- або 7-членний азотовмісний гетероарил, де 5-7-членний гетероциклоалкіл або 5- або 7-членний азотовмісний гетероарил, відповідно, є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що містить галоген, -NO₂, -CN, -OH, -NH₂, OR^u, -SR^u, -NHR^u, -NR^uR^u, -R^x і -R^y; кожен R^u незалежно вибирають з групи, що містить C₁-C₆алкіл, C₃₋₆алкенілі, C₃₋₆алкінілі, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де C₁-C₆алкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що містить -R^y, фтор, -OH, -NH₂, C₁-C₆алкокси, фторзаміщений C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкілтіо, фторзаміщений C₁-C₆алкілтіо, моноалкіламіно, діалкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що будь-яким замісником при атомі вуглецю C₁-C₆алкілу, зв'язаним з O з -OR^u, S з -SR^u або N з -NHR^u, є фтор або -R^y; і де C₃₋₆алкенілі або C₃₋₆алкінілі, відповідно, є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що містить -R^y, фтор, -OH, -NH₂, C₁-C₆алкіл, фторзаміщений C₃₋₆алкіл, C₃₋₆алкокси, фторзаміщений C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкілтіо, фторзаміщений C₁-C₆алкілтіо, моноал-

кіламіно, діалкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що будь-яким замісником при атомі вуглецю C₃₋₆алкенілу або C₃₋₆алкінілу, зв'язаним з O з -OR^u, S з -SR^u або N з -NHR^u, є фтор, C₁-C₆алкіл, фторзаміщений C₁-C₆алкіл або -R^y; і де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, відповідно, є необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, вибраними з групи, що містить галоген, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, C₁-C₆алкіл, фторзаміщений C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкокси, фторзаміщений C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкілтіо, фторзаміщений C₁-C₆алкілтіо, моноалкіламіно, діалкіламіно і циклоалкіламіно;

кожен R^x вибирають з групи, що містить C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкенілі і C₂-C₆алкінілі, де C₁-C₆алкіл є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що містить -R^y, фтор, -OH, -NH₂, C₁-C₆алкокси, фторзаміщений C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкілтіо, фторзаміщений C₁-C₆алкілтіо, моноалкіламіно, діалкіламіно і циклоалкіламіно; і де C₂-C₆алкенілі або C₂-C₆алкінілі, відповідно, є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що містить -R^y, фтор, -OH, -NH₂, C₁-C₆алкіл, фторзаміщений C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкокси, фторзаміщений C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкілтіо, фторзаміщений C₁-C₆алкілтіо, моноалкіламіно, діалкіламіно і циклоалкіламіно;

кожен R^y вибирають з групи, що містить циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, відповідно, є необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, вибраними з групи, що містить галоген, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, C₁-C₆алкіл, фторзаміщений C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкокси, фторзаміщений C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкілтіо, фторзаміщений C₁-C₆алкілтіо, моноалкіламіно, діалкіламіно і циклоалкіламіно;

в кожному випадку, алкенілі, сам по собі або як частина іншого замісника, є нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводнем, що має принаймні один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок;

в кожному випадку, алкінілі, сам по собі або як частина іншого замісника, є нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводнем, що має принаймні один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок;

в кожному випадку, циклоалкіл, сам по собі або як частина іншого замісника, є насиченою або ненасиченою, неароматичною моноциклічною, біциклічною або трициклічною системою з 3-10 кільцевими членами в кільці; і

в кожному випадку, гетероциклоалкіл, сам по собі або як частина іншого замісника, насиченою або ненасиченою неароматичною групою, що має від 5 до 10 атомів, в якій від 1 до 3 атомів вуглецю в кільці замінені гетероатомом O, S або N, і є необов'язково конденсованим з бензолом або гетероарилом з 5-6 кільцевими членами.

2. Сполука за пунктом 1, де:

R⁸¹ вибирають з групи, що містить водень, галоген, необов'язково заміщений C₁-C₆алкіл, необов'язково заміщений C₂-C₆алкенілі, необов'язково заміщений C₂-C₆алкінілі, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково за-

міщений гетероарил, -CN, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂R⁶⁸, -SCOR⁶⁸ і -S(O)₂R⁶⁸.

3. Сполука за пунктом 1, де:

C₁-C₆алкіл, як R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁹, R⁸⁰ або R⁸¹, C₂-C₆алкіл, як R¹¹², C₂-C₆алкеніл, як R⁶⁸ або R⁸¹, або C₂-C₆алкініл, як R⁶⁸ або R⁸¹, є необов'язково заміщеними 1, 2 або 3 групами або замісниками, що вибирають з групи, що містить фтор, -NO₂, -CN, -OR^{1a}, -SR^{1a}, -NR^{1a}R^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(S)R^{1a}, -C(O)R^{1a}, -C(S)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(S)OR^{1a}, -C(O)NR^{1a}R^{1a}, -C(S)NR^{1a}R^{1a}, -S(O)₂NR^{1a}R^{1a}, -C(NH)NR^{1a}R^{1a}, -NR^{1a}C(O)R^{1a}, -NR^{1a}C(S)R^{1a}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1a}, -NR^{1a}C(O)NR^{1a}R^{1a}, -NR^{1a}C(S)NR^{1a}R^{1a}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1a}R^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил;

циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, як R⁶⁸, R⁸¹, R¹¹², або замісник C₁-C₆алкілу, C₂-C₆алкенілу або C₂-C₆алкінілу; або 5-7-членний гетероциклоалкіл, як R⁷⁹ і R⁸⁰, об'єднані з азотом, до якого вони приєднані, є необов'язково заміщеними 1, 2 або 3 групами або замісниками, що вибирають з групи, що містить галоген, -NO₂, -CN, -OR^{1a}, -SR^{1a}, -NR^{1a}R^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(S)R^{1a}, -C(O)R^{1a}, -C(S)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(S)OR^{1a}, -C(O)NR^{1a}R^{1a}, -C(S)NR^{1a}R^{1a}, -S(O)₂NR^{1a}R^{1a}, -C(NH)NR^{1a}R^{1a}, -NR^{1a}C(O)R^{1a}, -NR^{1a}C(S)R^{1a}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1a}, -NR^{1a}C(O)NR^{1a}R^{1a}, -NR^{1a}C(S)NR^{1a}R^{1a}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1a}R^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -R^{1b} і C₁-C₆алкіл, де C₁-C₆алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 групами або замісниками, що вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, C₁-C₆алкокси, фторзаміщений C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкілтіо, фторзаміщений C₁-C₆алкілтіо, моноалкіламіно, діалкіламіно і -R^{1b}, R^{1a} вибирають з групи, що містить водень, -R^{1b} і C₁-C₆алкіл, за умови, однак, що водень не є зв'язаним з будь-яким з C(S), C(O), S(O) або S(O)₂ з -OC(O)R^{1a}, -OC(S)R^{1a}, -C(O)R^{1a}, -C(S)R^{1a}, -NR^{1a}C(O)R^{1a}, -NR^{1a}C(S)R^{1a}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1a}, -S(O)R^{1a} або -S(O)₂R^{1a}, де C₁-C₆алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 групами або замісниками, що вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, C₁-C₆алкокси, фторзаміщений C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкілтіо, фторзаміщений C₁-C₆алкілтіо, моноалкіламіно, діалкіламіно і -R^{1b}, за умови, однак, що будь-яким замісником при атомі вуглецю алкілу, зв'язаного з O, S або N з -OR^{1a}, -SR^{1a}, -NR^{1a}R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(S)OR^{1a}, -C(O)NR^{1a}R^{1a}, -C(S)NR^{1a}R^{1a}, -S(O)₂NR^{1a}R^{1a}, -C(NH)NR^{1a}R^{1a}, -NR^{1a}C(O)R^{1a}, -NR^{1a}C(S)R^{1a}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1a}, -NR^{1a}C(O)NR^{1a}R^{1a}, -NR^{1a}C(S)NR^{1a}R^{1a} або -NR^{1a}S(O)₂NR^{1a}R^{1a}, є фтор або -R^{1b}; і

R^{1b} вибирають з групи, що містить циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил є необов'язково заміщеними 1, 2 або 3 групами або замісниками, що вибирають з групи, що містить галоген, -CN, -OH, -NH₂, C₁-C₆алкокси, фторзаміщений C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкілтіо, фторзаміщений C₁-C₆алкілтіо, моноалкіламіно, діалкіламіно і циклоалкіламіно.

4. Сполука за пунктом 1, де:

C₁-C₆алкіл, як R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁹, R⁸⁰ або R⁸¹, C₂-C₆алкіл, як R¹¹², C₂-C₆алкеніл, як R⁶⁸ або R⁸¹, або C₂-C₆алкініл, як R⁶⁸ або R⁸¹, є необов'язково заміщеними 1, 2, або 3 замісниками, що вибирають з групи, що містить фтор, -CN, -OR^{1a}, -SR^{1a}, -NR^{1a}R^{1a}, -C(O)R^{1a}, -C(S)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1a}R^{1a}, -C(S)NR^{1a}R^{1a}, -S(O)₂NR^{1a}R^{1a}, -NR^{1a}C(O)R^{1a}, -NR^{1a}C(S)R^{1a}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил; і циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, як R⁶⁸, R⁸¹, R¹¹², або замісник C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл або C₂-C₆алкініл; або 5-7-членний гетероциклоалкіл, як R⁷⁹ і R⁸⁰, об'єднані з азотом, до якого вони приєднані, є необов'язково заміщеними 1, 2 або 3 замісниками, що вибирають з групи, що містить галоген, -CN, -OR^{1a}, -SR^{1a}, -NR^{1a}R^{1a}, -C(O)R^{1a}, -C(S)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1a}R^{1a}, -C(S)NR^{1a}R^{1a}, -S(O)₂NR^{1a}R^{1a}, -NR^{1a}C(O)R^{1a}, -NR^{1a}C(S)R^{1a}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -R^{1b} і C₁-C₆алкіл, де C₁-C₆алкіл є необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, що вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, C₁-C₆алкокси, фторзаміщений C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкілтіо, фторзаміщений C₁-C₆алкілтіо, моноалкіламіно, діалкіламіно і -R^{1b}.

5. Сполука за пунктом 1, де R¹¹² є необов'язково заміщений C₂-C₆алкіл.

6. Сполука за пунктом 1, де R¹¹² є -NR⁷⁹R⁸⁰.

7. Сполука за пунктом 1, де R¹¹² є необов'язково заміщений арил.

8. Сполука за пунктом 1, де R¹¹² є необов'язково заміщений гетероарил.

9. Сполука за пунктом 1, де:

R⁸¹ вибирають з групи, що містить водень; галоген; C₁-алкіл, необов'язково заміщений карбоксильною групою; C₂-алкеніл, необов'язково заміщений карбоксильною групою; C₁-алкокси, необов'язково заміщений метокси або діетиламіном; карбоксильну групу; метиловий естер карбоксильної групи; етиламід карбоксильної групи; 4-метилпіперидин-1-іл; 4-метилпіперазин-1-іл; морфолін-4-іл; феніламіно; феніл, необов'язково заміщений галогеном, -CN, необов'язково фторзаміщеним C₁-алкілом, диметиламіном, метокси, карбоксильною групою, амідом карбоксильної групи, диметиламідом карбоксильної групи, морфолін-4-карбонілом, морфоліном, морфолін-4-метилом або 2-метоксіетокси; піридиніл, необов'язково заміщений метокси, морфоліном або 4-метилпіперазин-1-ілом; 4-метил-1H-імідазол-2-іл і N-метилпіразоліл; R⁸³ вибирають з групи, що містить водень, фтор і хлор;

R¹¹² вибирають з групи, що містить C₂-алкіл; феніл, необов'язково заміщений -CN, -NO₂, ацетамідом, галогеном, необов'язково фторзаміщеним C₁-алкілом, необов'язково фторзаміщеним C₁-алкокси або оксазолілом; 2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл; метилзаміщений тіазол, метилзаміщений імідазол, тіофен, необов'язково заміщений метилом, оксазолом, ізоксазолом або піридином; фуран, заміщений метилом або метиловим естером карбоксильної групи, бензотіазол-6-іл; бензо[b]тіофен-2-іл; піперидин-1-іл і диметиламін.

10. Сполука за пунктом 9, де R¹¹² є C₂-алкіл.

11. Сполука за пунктом 9, де R¹¹² є піперидин-1-іл або диметиламін.

12. Сполука за пунктом 9, де R¹¹² вибирають з групи, що містить 2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл; і феніл необов'язково заміщений -CN, -NO₂, ацетамідом, галогеном, необов'язково фторзаміщеним C₁₋₆алкілом, необов'язково фторзаміщеним C₁₋₆алкокси або оксазолілом.

13. Сполука за пунктом 9, де R¹¹² вибирають з групи, що містить метилзаміщений тіазол; метилзаміщений імідазол; тіофен, необов'язково заміщений метилом, оксазолом, ізоксазолом або піридином; фуран, заміщений метилом або метиловим естером карбоксильної групи; бензотіазол-6-іл і бензо[*b*]тіофен-2-іл.

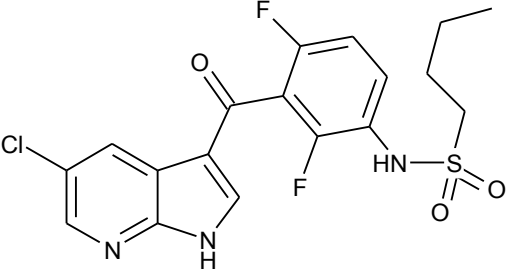
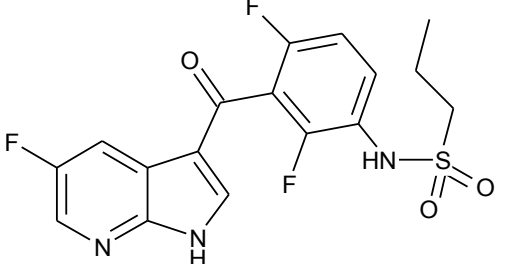
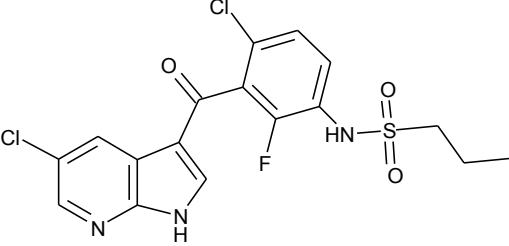
14. Сполука за пунктом 1, де сполуку вибирають з групи, що містить:

Назва	Структура
пропан-1-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(5-метокси-1H-піроло[2,3- <i>b</i>]піридин-3-карбоніл)феніл]амід	
пропан-1-сульфонової кислоти [3-(5-етокси-1H-піроло[2,3- <i>b</i>]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]амід	
пропан-1-сульфонової кислоти [2-фтор-3-(5-метокси-1H-піроло[2,3- <i>b</i>]піридин-3-карбоніл)феніл]амід	
пропан-1-сульфонової кислоти {3-[5-(2-діетиламіноетокси)-1H-піроло[2,3- <i>b</i>]піридин-3-карбоніл]-2,4-дифторфеніл}амід	
бутан-1-сульфонової кислоти 2,4-дифтор-3-(5-метокси-1H-піроло[2,3- <i>b</i>]піридин-3-карбоніл)феніл]амід	

або її фармацевтично прийнятні солі.

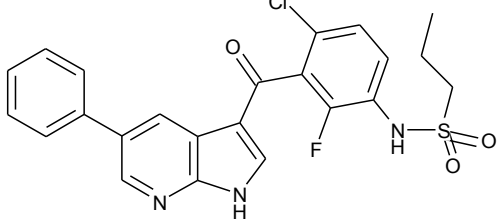
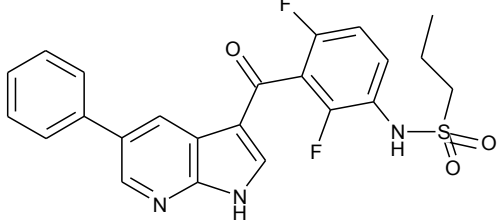
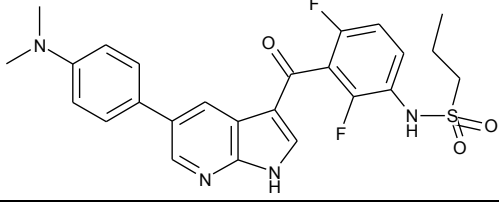
15. Сполука за пунктом 1, де сполуку вибирають з групи, що містить:

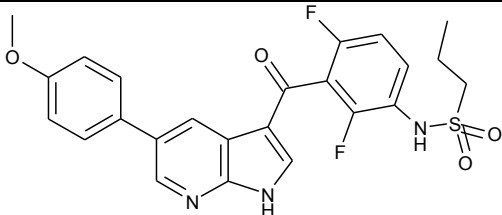
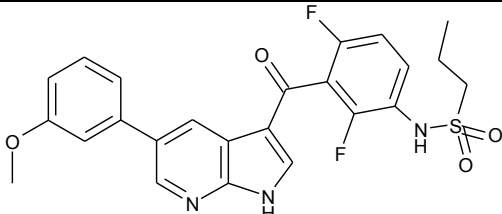
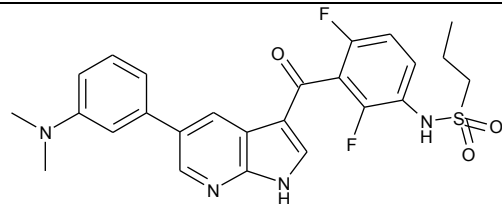
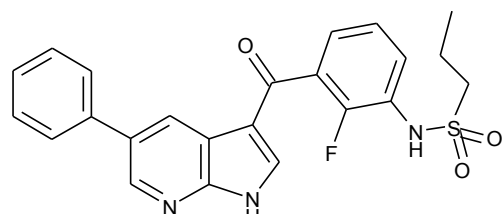
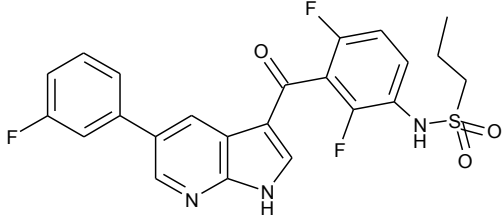
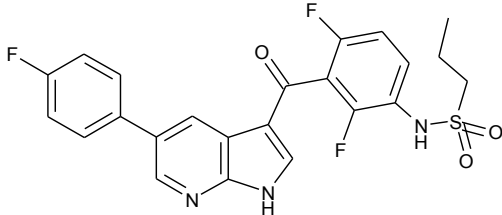
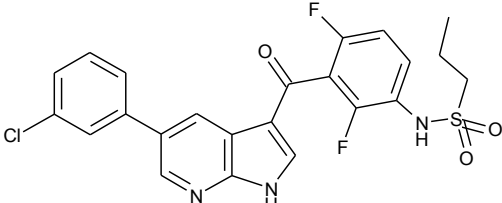
Назва	Структура
пропан-1-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]амід	
пропан-1-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(5-ізопропеніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]амід	
пропан-1-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(5-ізопропіл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]амід	
пропан-1-сульфонової кислоти [4-хлор-2-фтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]амід	
пропан-1-сульфонової кислоти [2-фтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]амід	
3-3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензоїл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-ілпропіонова кислота	

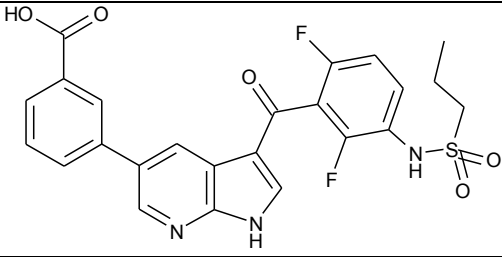
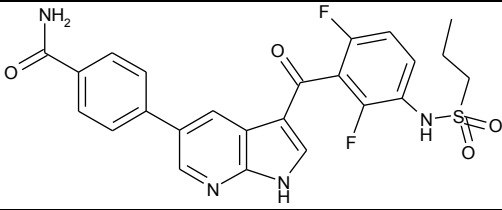
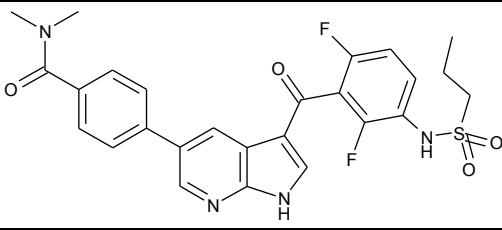
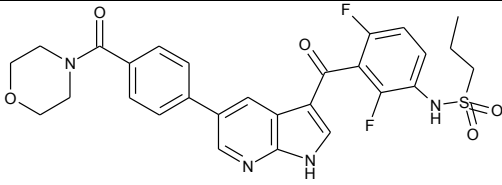
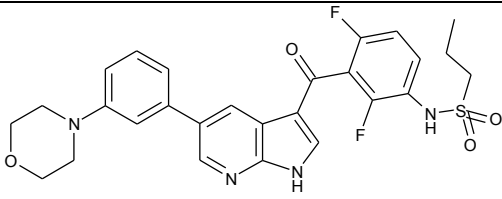
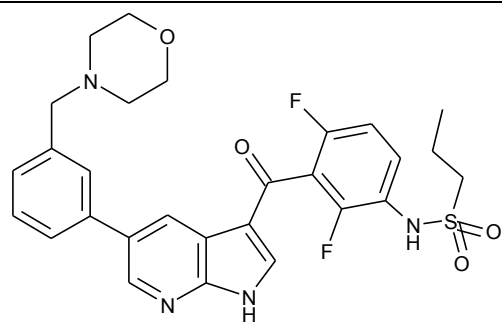
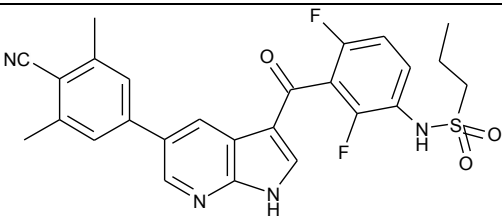
<p>бутан-1-сульфонової кислоти [3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]амід</p>	
<p>пропан-1-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]амід</p>	
<p>пропан-1-сульфонової кислоти [4-хлор-3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2-фторфеніл]амід</p>	

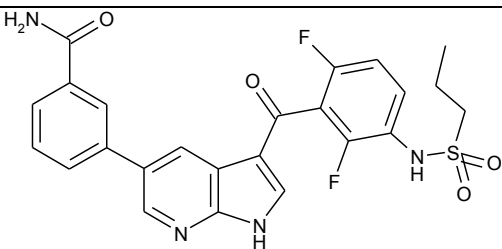
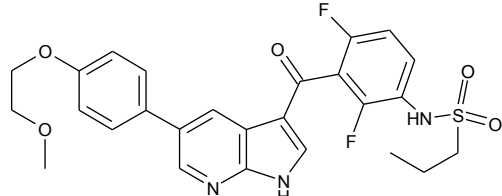
або її фармацевтично прийнятні солі.

16. Сполука за пунктом 1, де сполуку вибирають з групи, що містить:

Назва	Структура
<p>пропан-1-сульфонової кислоти [4-хлор-2-фтор-3-(5-феніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]амід</p>	
<p>пропан-1-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(5-феніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]амід</p>	
<p>пропан-1-сульфонової кислоти {3-[5-(4-диметиламінофеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл]-2,4-дифторфеніл}амід</p>	

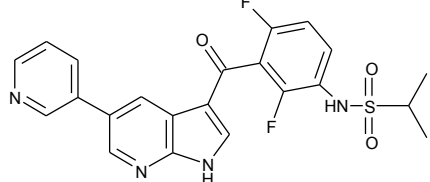
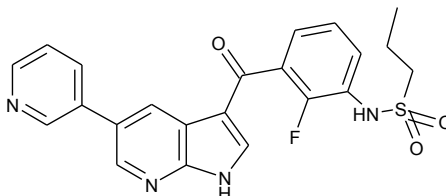
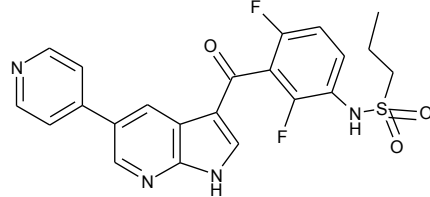
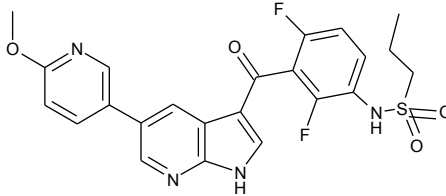
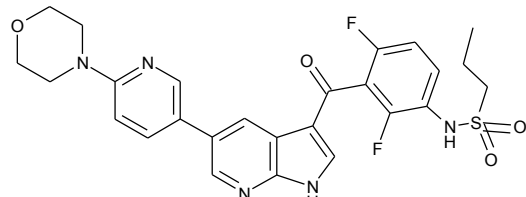
пропан-1-сульфонової кислоти {2,4-дифтор-3-[5-(4-метоксифеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл]феніл}амід	
пропан-1-сульфонової кислоти {2,4-дифтор-3-[5-(3-метоксифеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл]феніл}амід	
пропан-1-сульфонової кислоти {3-[5-(3-диметиламінофеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл]-2,4-дифторфеніл}амід	
пропан-1-сульфонової кислоти [2-фтор-3-(5-феніл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]амід	
пропан-1-сульфонової кислоти {2,4-дифтор-3-[5-(3-фторфеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл]феніл}амід	
пропан-1-сульфонової кислоти {2,4-дифтор-3-[5-(4-фторфеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл]феніл}амід	
пропан-1-сульфонової кислоти {3-[5-(3-хлорфеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл]-2,4-дифторфеніл}амід	

3-{3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензоїл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл}-бензойна кислота	
4-{3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензоїл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл}-бензамід	
4-{3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензоїл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл}-N,N-диметилбензамід	
пропан-1-сульфонової кислоти {2,4-дифтор-3-[5-{4-(морфолін-4-карбоніл)феніл}-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл]феніл}амід	
пропан-1-сульфонової кислоти {2,4-дифтор-3-[5-(3-морфолін-4-ілфеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл]феніл}амід	
пропан-1-сульфонової кислоти {2,4-дифтор-3-[5-(3-морфолін-4-ілметилфеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл]феніл}амід	
пропан-1-сульфонової кислоти {3-[5-(4-ціано-3,5-диметилфеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл]-2,4-дифторфеніл}амід	

3-{3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)бензоїл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл}бензамід	
пропан-1-сульфонової кислоти (2,4-дифтор-3-{5-[4-(2-метоксіетокси)феніл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл}феніл)амід	

або її фармацевтично прийнятні солі.

17. Сполука за пунктом 1, де сполуку вибирають з групи, що містить:

Назва	Структура
пропан-2-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]амід	
пропан-1-сульфонової кислоти [2-фтор-3-(5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]амід	
пропан-1-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(5-піридин-4-іл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]амід	
пропан-1-сульфонової кислоти {2,4-дифтор-3-[5-(6-метоксипіридин-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл]феніл}амід	
пропан-1-сульфонової кислоти {2,4-дифтор-3-[5-(6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл]феніл}амід	

пропан-1-сульфонової кислоти (2,4-дифтор-3-{5-[6-(4-метилпіперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл}феніл)амід	
пропан-1-сульфонової кислоти {2,4-дифтор-3-[5-(4-метил-1H-імідазол-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл]феніл}амід	
пропан-1-сульфонової кислоти {2,4-дифтор-3-[5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл]феніл}амід	

або її фармацевтично прийнятні солі.

18. Сполука за пунктом 1, де сполуку вибирають з групи, що містить:

Назва	Структура
пропан-1-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(5-феніламіно-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]амід	
пропан-1-сульфонової кислоти {2,4-дифтор-3-[5-(4-метилпіперидин-1-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл]феніл}амід	
пропан-1-сульфонової кислоти {2,4-дифтор-3-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл]феніл}амід	

або її фармацевтично прийнятні солі.

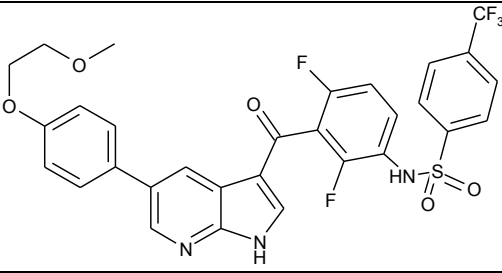
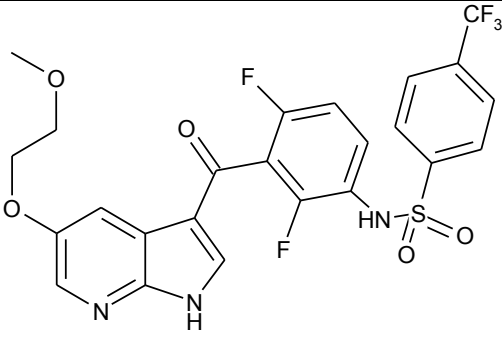
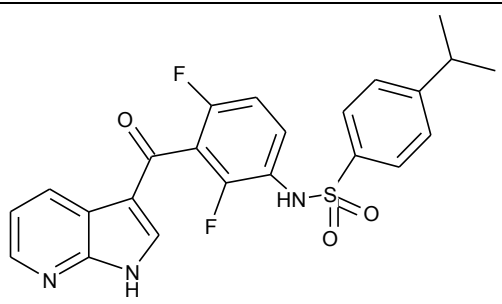
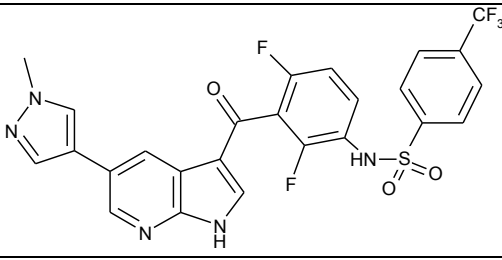
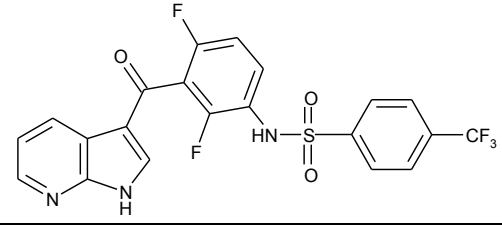
19. Сполука за пунктом 1, де сполуку вибирають з групи, що містить:

Назва	Структура
диметиламін-1-сульфонової кислоти [3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]амід	
диметиламін-1-сульфонової кислоти [3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]амід	
піперидин-1-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]амід	
піперидин-1-сульфонової кислоти [3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]амід	
диметиламін-1-сульфонової кислоти [3-[5-(4-хлорфеніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл]-2,4-дифторфеніл]-амід	

або її фармацевтично прийнятні солі.

20. Сполука за пунктом 1, де сполуку вибирають з групи, що містить:

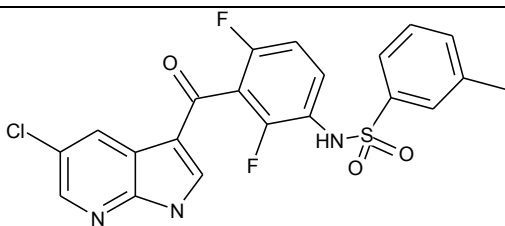
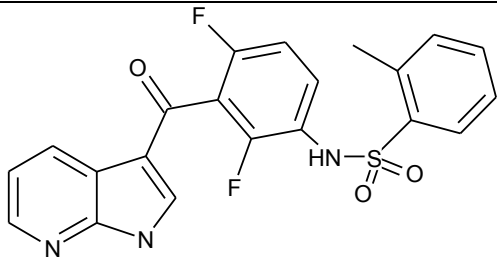
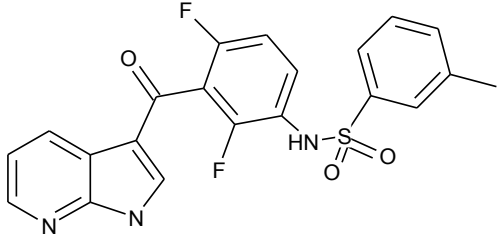
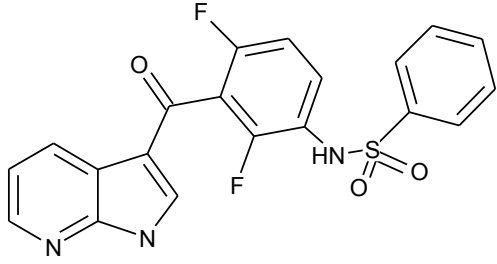
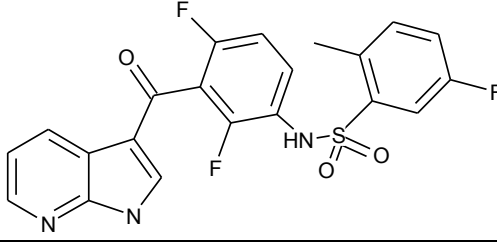
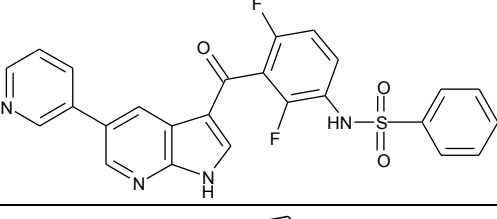
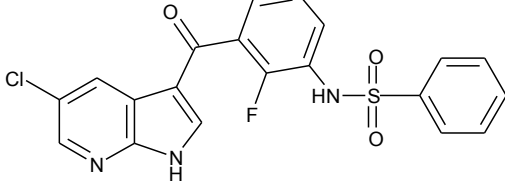
Назва	Структура
N-[3-(5-етил-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-4-трифторметилбензолсульфонамід	

<p>N-(2,4-дифтор-3-{5-[4-(2-метоксіетокси)феніл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл}феніл)-4-трифторметилбензолсульфонамід</p>	
<p>N-{2,4-дифтор-3-[5-(2-метоксіетокси)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл]феніл}-4-трифторметилбензолсульфонамід</p>	
<p>N-[2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]-4-ізопропілбензолсульфонамід</p>	
<p>N-{2,4-дифтор-3-[5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл]феніл}-4-трифторметилбензолсульфонамід</p>	
<p>N-[2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]-4-трифторметилбензолсульфонамід</p>	

або її фармацевтично прийнятні солі.

21. Сполука за пунктом 1, де сполуку вибирають з групи, що містить:

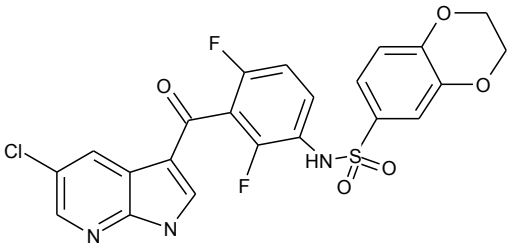
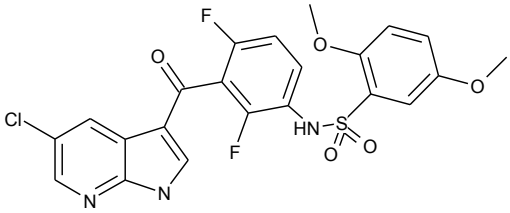
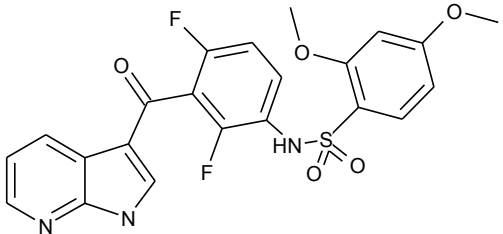
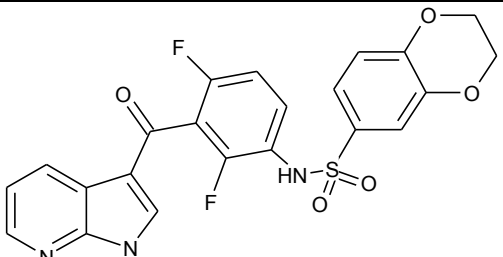
Назва	Структура
N-[3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-3-фтор-4-метилбензолсульфонамід	
N-[3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-4-метилбензолсульфонамід	
N-[3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-бензолсульфонамід	
N-[2,4-дифтор-3-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]-бензолсульфонамід	
N-[3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-2-метилбензолсульфонамід	
N-[3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-5-фтор-2-метилбензолсульфонамід	

N-[3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-3-метилбензолсульфонамід	
N-[2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]-2-метилбензолсульфонамід	
N-[2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]-3-метилбензолсульфонамід	
N-[2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]-бензолсульфонамід	
N-[2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]-5-фтор-2-метилбензолсульфонамід	
N-[2,4-дифтор-3-(5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]-бензолсульфонамід	
N-[3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2-фторфеніл]бензолсульфонамід	

або її фармацевтично прийнятні солі.

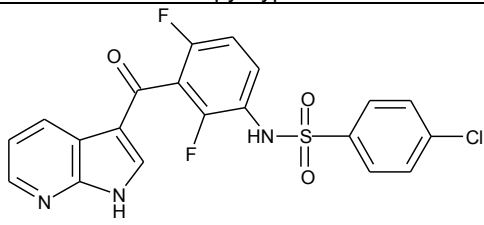
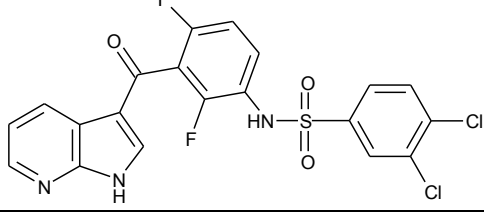
22. Сполука за пунктом 1, де сполуку вибирають з групи, що містить:

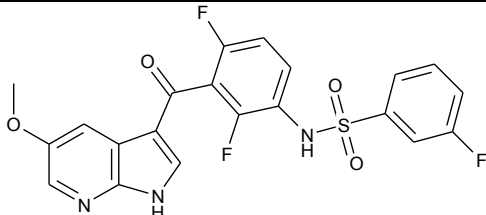
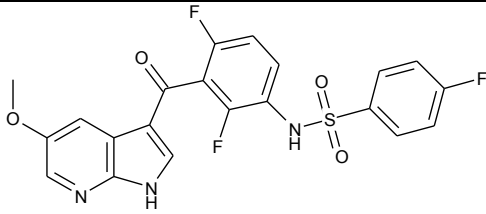
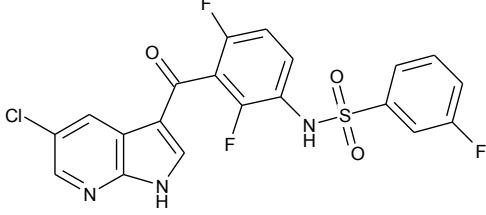
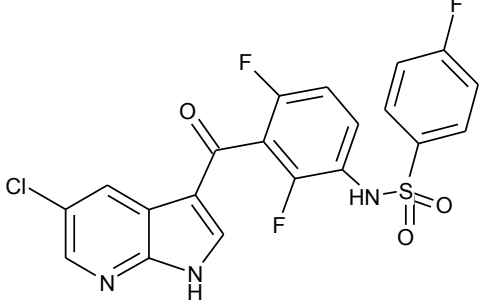
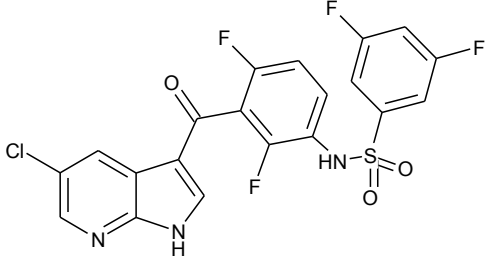
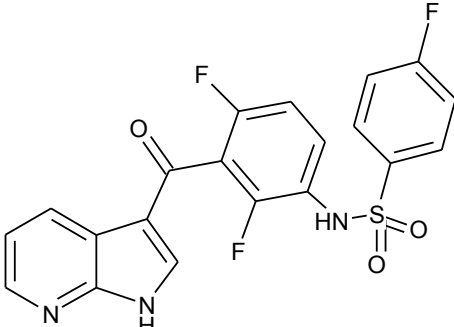
Назва	Структура
N-[2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]-3-метоксибензолсульфонамід	
N-[2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]-4-метоксибензолсульфонамід	
N-[2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]-3,4-диметоксибензолсульфонамід	
N-[3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-4-метоксибензолсульфонамід	
N-[3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-3-метоксибензолсульфонамід	
N-[3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-2,4-диметоксибензолсульфонамід	

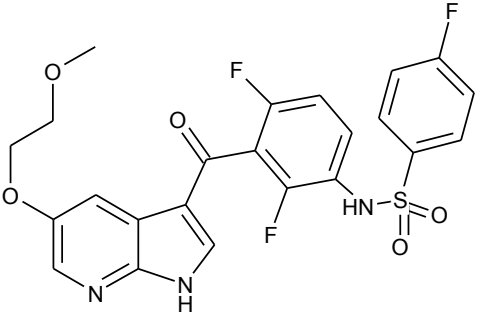
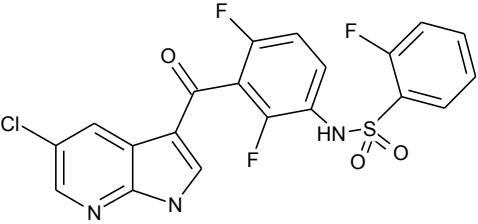
дигідробензо[1,4]діоксин-6-сульфонової кислоти [3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3- <i>b</i>]піридин-3-карбоніл)-дифторфеніл]амід	
N-[3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3- <i>b</i>]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-2,5-диметоксибензолсульфонамід	
N-[2,4-дифтор-3-(1Н-піроло[2,3- <i>b</i>]піридин-3-карбоніл)феніл]-2,4-диметоксибензолсульфонамід	
2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(1Н-піроло[2,3- <i>b</i>]піридин-3-карбоніл)феніл]-амід	

або її фармацевтично прийнятні солі.

23. Сполука за пунктом 1, де сполуку вибирають з групи, що містить:

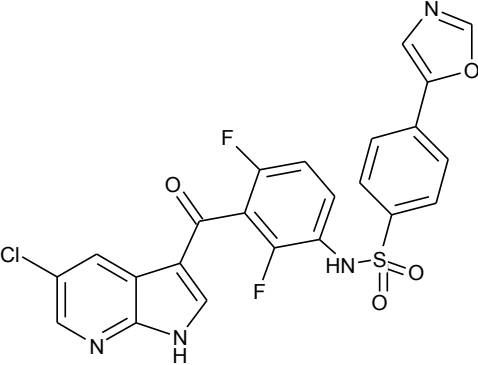
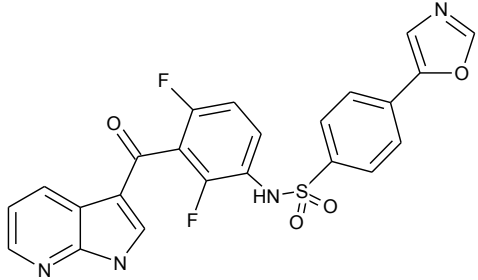
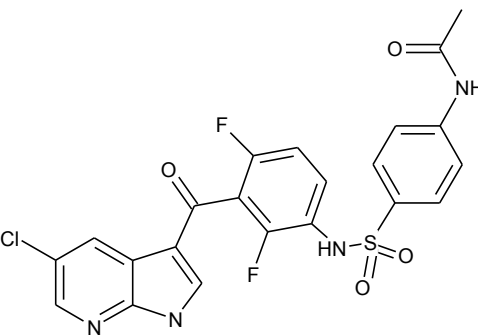
Назва	Структура
4-хлор-N-[2,4-дифтор-3-(1Н-піроло[2,3- <i>b</i>]піридин-3-карбоніл)феніл]-бензолсульфонамід	
3,4-дихлор-N-[2,4-дифтор-3-(1Н-піроло[2,3- <i>b</i>]піридин-3-карбоніл)феніл]бензолсульфонамід	

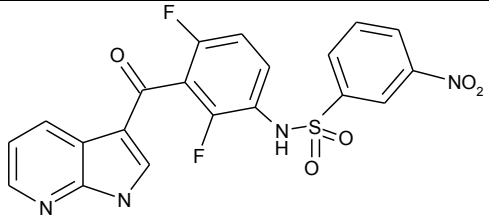
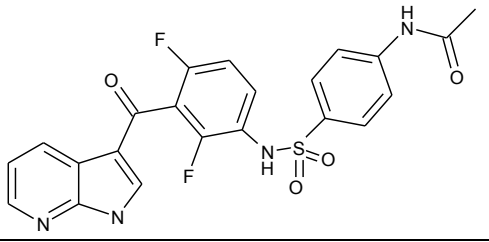
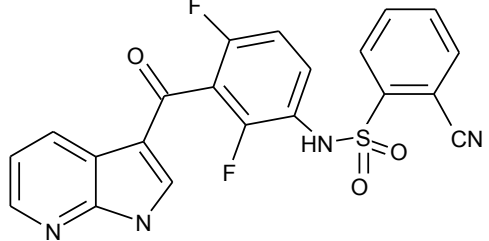
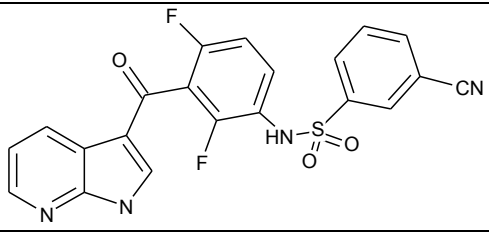
N-[2,4-дифтор-3-(5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]-3-фторбензолсульфонамід	
N-[2,4-дифтор-3-(5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]-4-фторбензолсульфонамід	
N-[3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-3-фторбензолсульфонамід	
N-[3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-4-фторбензолсульфонамід	
N-[3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-3,5-дифторбензолсульфонамід	
N-[2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]-4-фторбензолсульфонамід	

N-{2,4-дифтор-3-[5-(2-метоксіетокси)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл]феніл}-4-фторбензолсульфонамід	
N-[3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-2-фторбензолсульфонамід	

або її фармацевтично прийнятні солі.

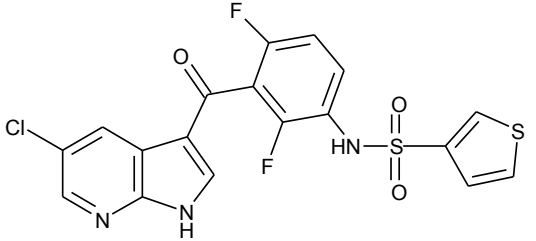
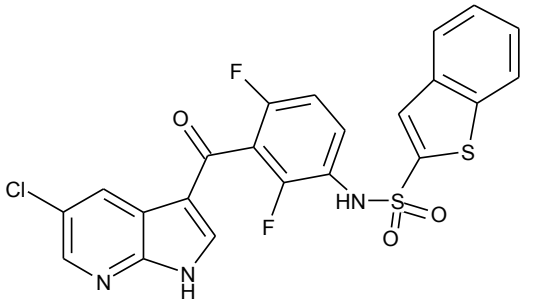
24. Сполука за пунктом 1, де сполуку вибирають з групи, що містить:

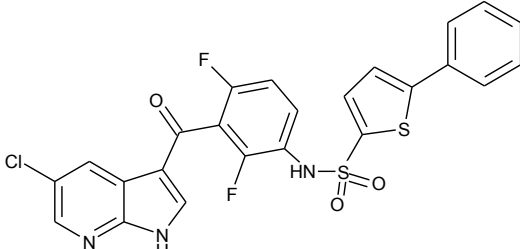
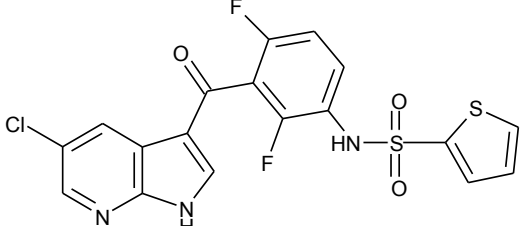
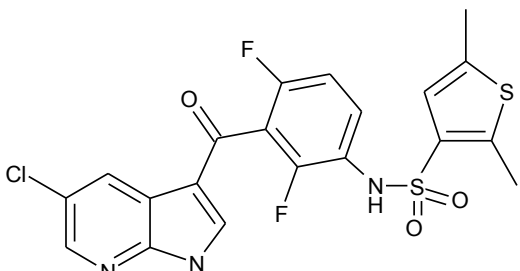
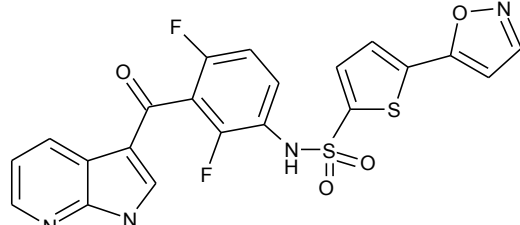
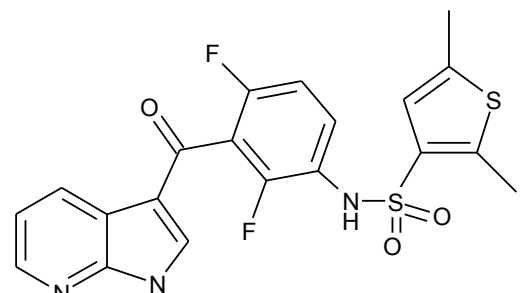
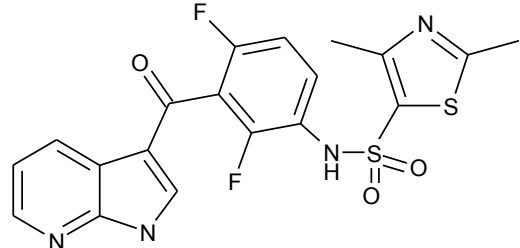
Назва	Структура
N-[3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-4-оксазол-5-ілбензолсульфонамід	
N-[2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]-4-оксазол-5-ілбензолсульфонамід	
N-[4-[3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфенілсульфамоїл]феніл]-ацетамід	

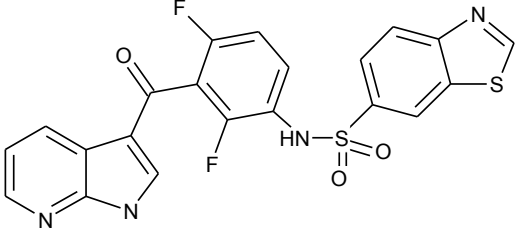
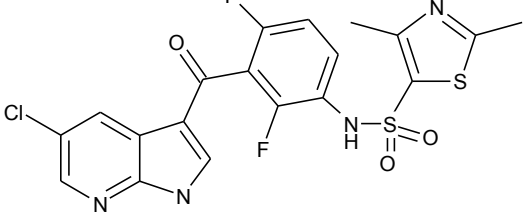
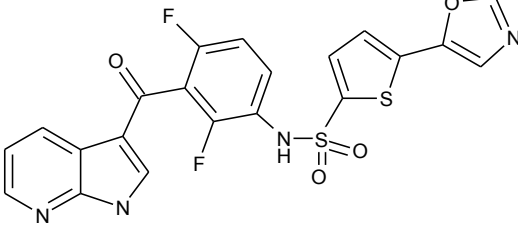
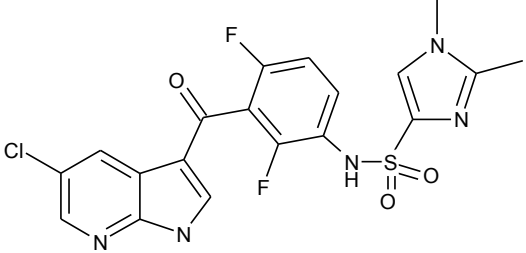
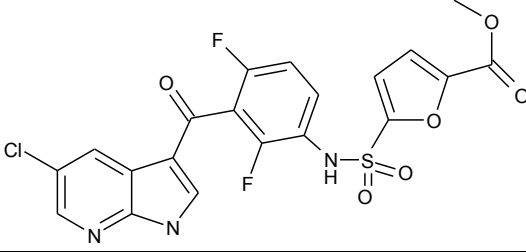
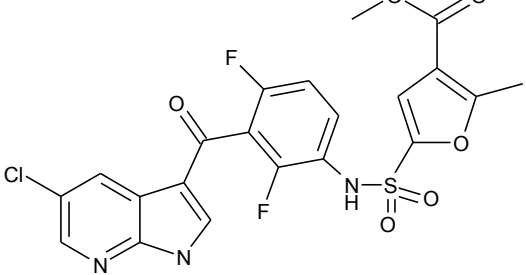
N-[2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]-3-нітробензолсульфонамід	
N-{4-[2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)фенілсульфамойл]-феніл}-ацетамід	
2-ціано-N-[2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]-бензолсульфонамід	
3-ціано-N-[2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]-бензолсульфонамід	

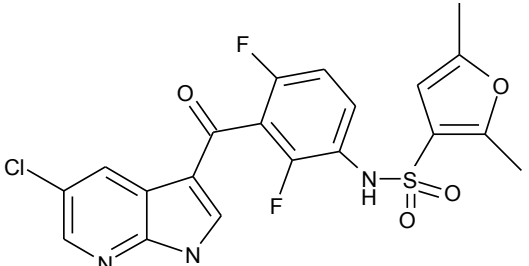
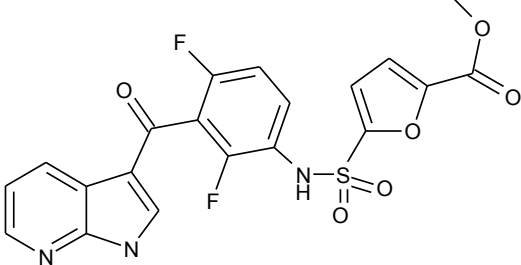
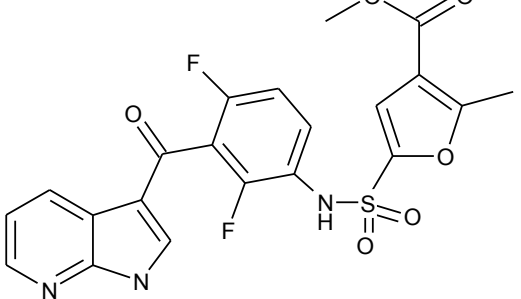
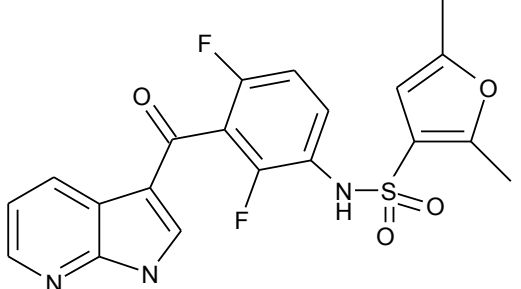
або її фармацевтично прийнятні солі.

25. Сполука за пунктом 1, де сполуку вибирають з групи, що містить:

Назва	Структура
тіофен-3-сульфонової кислоти [3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]амід	
бензо[b]тіофен-2-сульфонової кислоти [3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]амід	

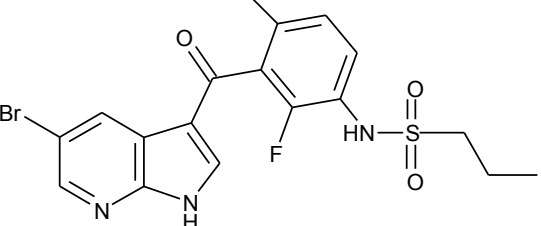
<p>5-піридин-2-іл-тіофен-2-сульфонової кислоти [3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-<i>b</i>]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]амід</p>	
<p>тіофен-2-сульфонової кислоти [3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-<i>b</i>]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]амід</p>	
<p>2,5-диметилтіофен-3-сульфонової кислоти [3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-<i>b</i>]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]амід</p>	
<p>5-ізоксазол-5-ілтіофен-2-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(1Н-піроло[2,3-<i>b</i>]піридин-3-карбоніл)феніл]амід</p>	
<p>2,5-диметилтіофен-3-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(1Н-піроло[2,3-<i>b</i>]піридин-3-карбоніл)феніл]амід</p>	
<p>2,4-диметилтіазол-5-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(1Н-піроло[2,3-<i>b</i>]піридин-3-карбоніл)феніл]амід</p>	

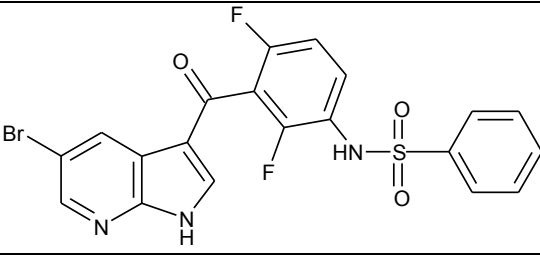
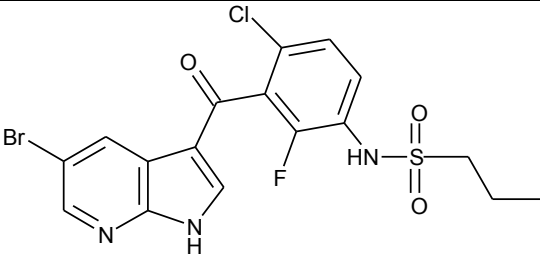
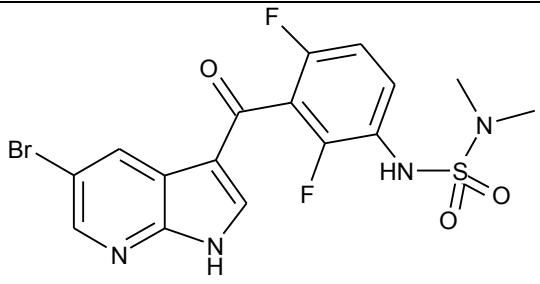
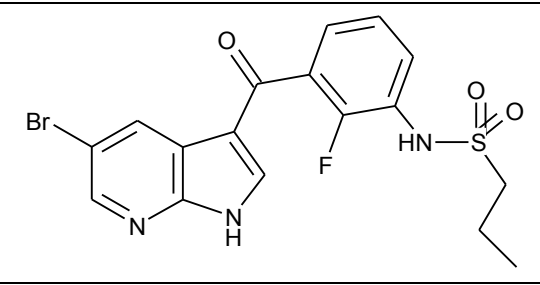
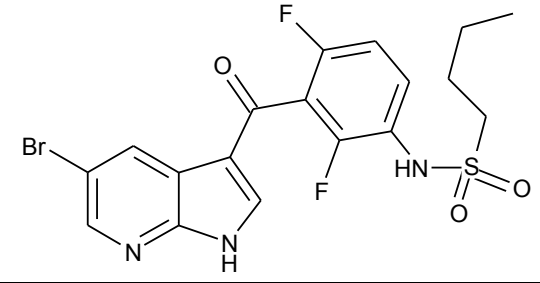
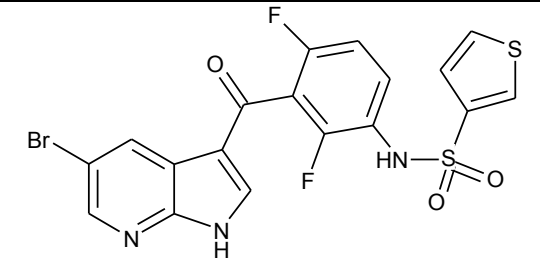
бензотіазол-6-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]амід	
2,4-диметилтіазол-5-сульфонової кислоти [3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]амід	
5-оксазол-5-ілтіофен-2-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]амід	
1,2-диметил-1H-імідазол-4-сульфонової кислоти [3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоксил)-2,4-дифторфеніл]амід	
5-[3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфенілсульфамойл]фуран-2-карбонової кислоти метиловий естер	
5-[3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфенілсульфамойл]-2-метилфуран-3-карбонової кислоти метиловий естер	

<p>2,5-диметилфуран-3-сульфонової кислоти [3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-<i>b</i>]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]амід</p>	
<p>5-[2,4-дифтор-3-(1Н-піроло[2,3-<i>b</i>]піридин-3-карбоніл)-фенілсульфамойл]фуран-2-карбонової кислоти метиловий естер</p>	
<p>5-[2,4-дифтор-3-(1Н-піроло[2,3-<i>b</i>]піридин-3-карбоніл)-фенілсульфамойл]-2-метил-фуран-3-карбонової кислоти метиловий естер</p>	
<p>2,5-диметилфуран-3-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(1Н-піроло[2,3-<i>b</i>]піридин-3-карбоніл)феніл]амід</p>	

або її фармацевтично прийнятні солі.

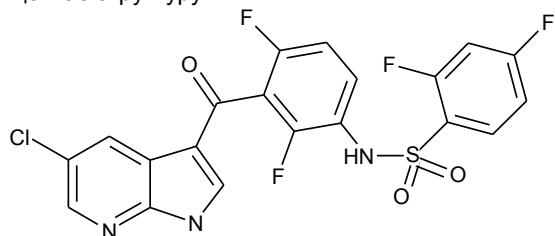
26. Сполука за пунктом 1, де згадану сполуку вибирають з групи, що містить:

Назва	Структура
<p>пропан-1-сульфонової кислоти [3-(5-бром-1Н-піроло[2,3-<i>b</i>]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]амід</p>	

<p>N-[3-(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-бензолсульфонамід</p>	
<p>пропан-1-сульфонової кислоти [3-(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-4-хлор-2-фторфеніл]-амід</p>	
<p>диметиламін-1-сульфонової кислоти [3-(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-амід</p>	
<p>пропан-1-сульфонової кислоти [3-(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2-фторфеніл]-амід</p>	
<p>бутан-1-сульфонової кислоти [3-(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-амід</p>	
<p>тіофен-3-сульфонової кислоти [3-(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-цифторфеніл]-амід</p>	

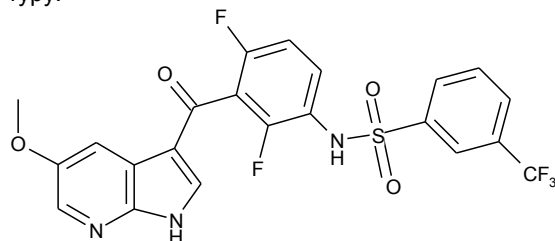
або її фармацевтично прийнятні солі.

27. Сполука за пунктом 1, де сполукою є N-[3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-2,4-дифторбензолсульфонамід, що має структуру:



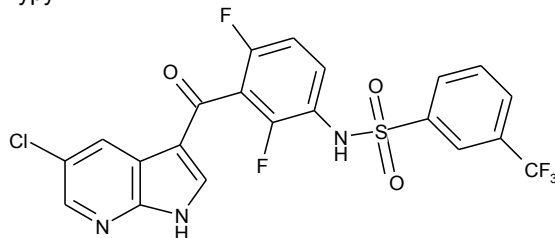
або її фармацевтично прийнятна сіль.

28. Сполука за пунктом 1, де сполукою є N-[2,4-дифтор-3-(5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]-3-трифторметилбензолсульфонамід, що має структуру:



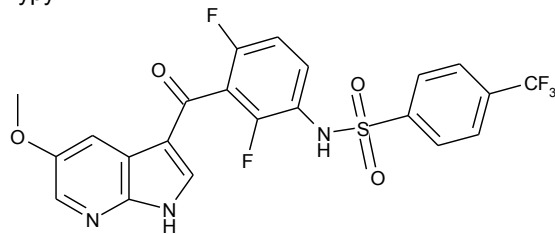
або її фармацевтично прийнятна сіль.

29. Сполука за пунктом 1, де сполукою є N-[3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-3-трифторметилбензолсульфонамід, що має структуру:



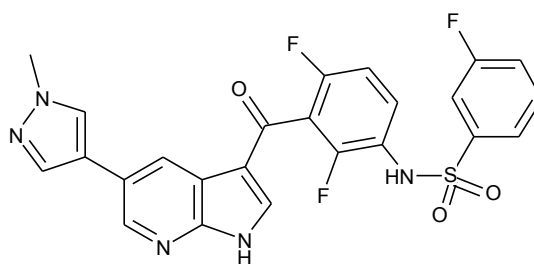
або її фармацевтично прийнятна сіль.

30. Сполука за пунктом 1, де сполукою є N-[2,4-дифтор-3-(5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]-4-трифторметилбензолсульфонамід, що має структуру:



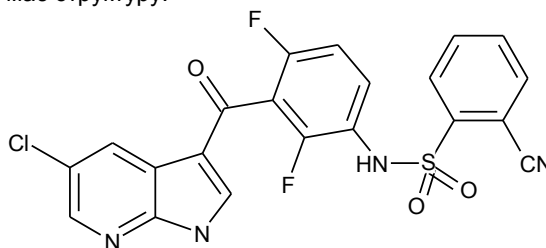
або її фармацевтично прийнятна сіль.

31. Сполука за пунктом 1, де сполукою є N-[2,4-дифтор-3-[5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл]феніл]-3-фторбензолсульфонамід, що має структуру:



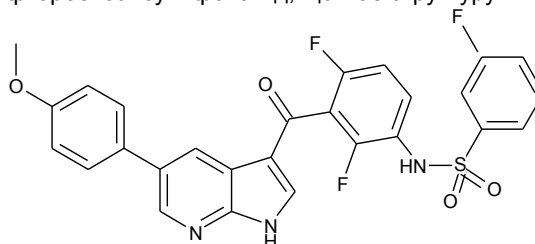
або її фармацевтично прийнятна сіль.

32. Сполука за пунктом 1, де сполукою є N-[3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-2-ціанобензолсульфонамід, що має структуру:

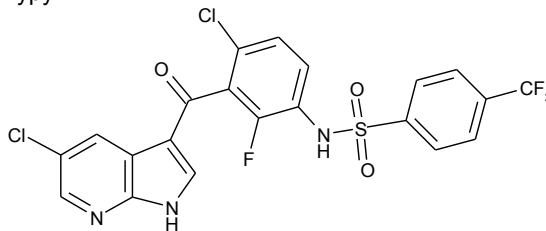


або її фармацевтично прийнятна сіль.

33. Сполука за пунктом 1, де сполукою є N-[2,4-дифтор-3-[5-(6-метоксипіридин-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл]феніл]-3-фторбензолсульфонамід, що має структуру:

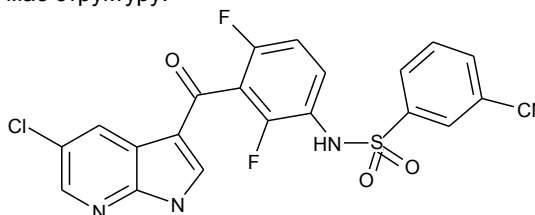


34. Сполука за пунктом 1, де сполукою є N-[3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-4-трифторметилбензолсульфонамід, що має структуру:



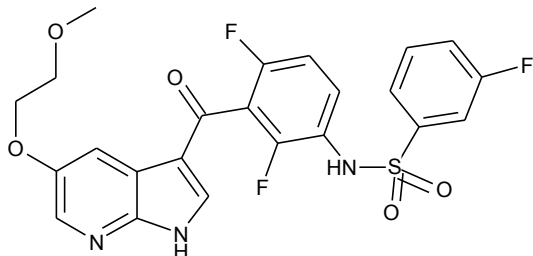
або її фармацевтично прийнятна сіль.

35. Сполука за пунктом 1, де сполукою є N-[3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-3-ціанобензолсульфонамід, що має структуру:



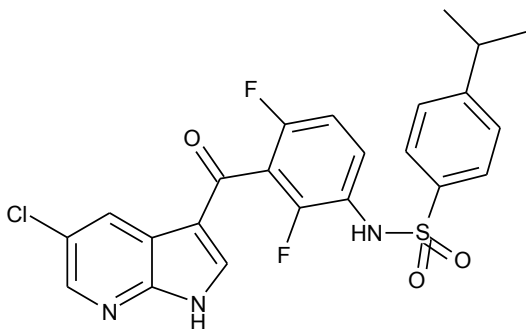
або її фармацевтично прийнятна сіль.

36. Сполука за пунктом 1, де сполукою є N-[2,4-дифтор-3-[5-(2-метоксіетокси)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл]феніл]-3-фторбензолсульфонамід, що має структуру:

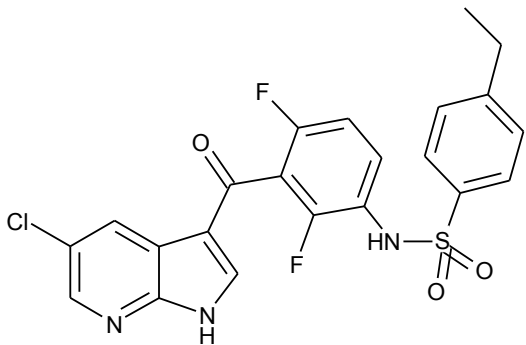


або її фармацевтично прийнятна сіль.

37. Сполука за пунктом 1, де сполукою є N-[3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-4-ізопропілбензолсульфонамід, що має структуру:

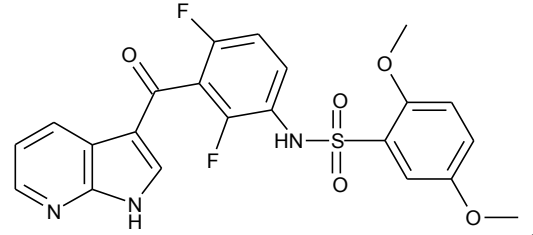


38. Сполука за пунктом 1, де сполукою є N-[3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-4-етилбензолсульфонамід, що має структуру:



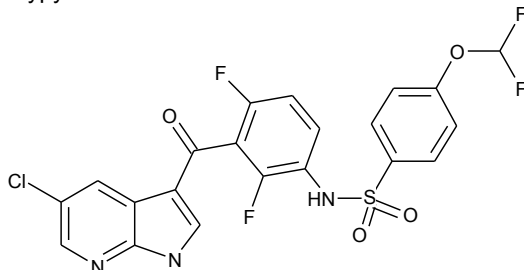
або її фармацевтично прийнятна сіль.

39. Сполука за пунктом 1, де сполукою є N-[2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]-2,5-диметоксибензолсульфонамід, що має структуру:



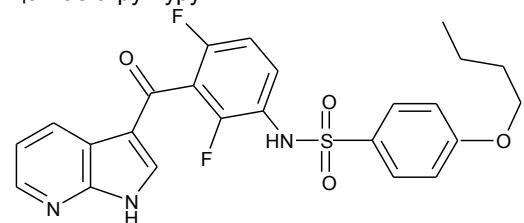
або її фармацевтично прийнятна сіль.

40. Сполука за пунктом 1, де сполукою є N-[3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-4-дифторметоксибензолсульфонамід, що має структуру:



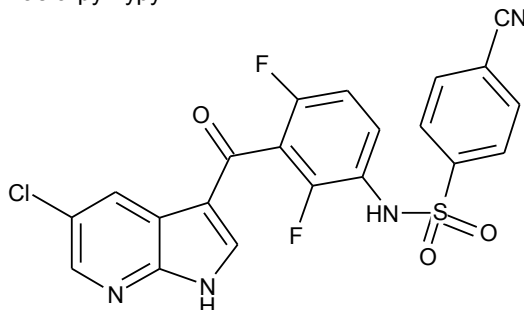
або її фармацевтично прийнятна сіль.

41. Сполука за пунктом 1, де сполукою є 4-бутокси-N-[2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]-бензолсульфонамід, що має структуру:



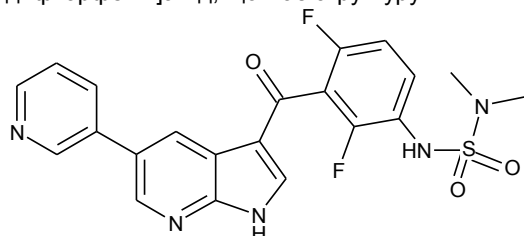
або її фармацевтично прийнятна сіль.

42. Сполука за пунктом 1, де сполукою є N-[3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-4-ціанобензолсульфонамід, що має структуру:



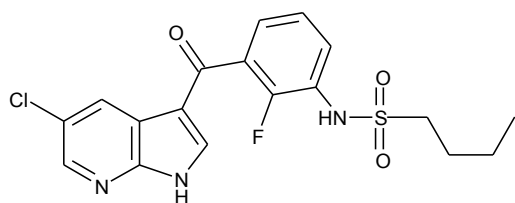
або її фармацевтично прийнятна сіль.

43. Сполука за пунктом 1, де сполукою є диметиламін-1-сульфонової кислоти [3-(5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]амід, що має структуру:



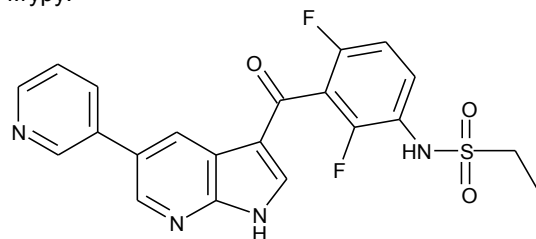
або її фармацевтично прийнятна сіль.

44. Сполука за пунктом 1, де сполукою є бутан-1-сульфонової кислоти [3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2-фторфеніл]амід, що має структуру:



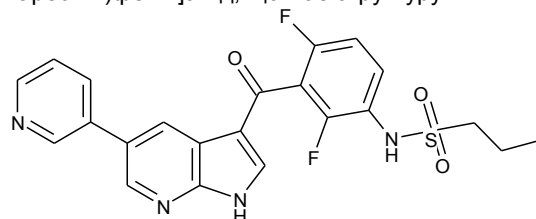
або її фармацевтично прийнятна сіль.

45. Сполука за пунктом 1, де сполукою є N-[2,4-дифтор-3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)феніл]етансульфонамід, що має структуру:



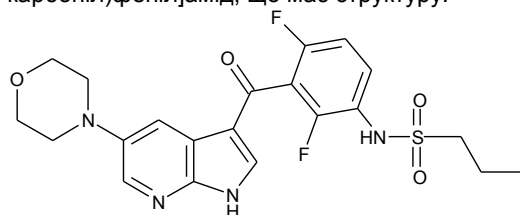
або її фармацевтично прийнятна сіль.

46. Сполука за пунктом 1, де сполукою є пропан-1-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)феніл]амід, що має структуру:



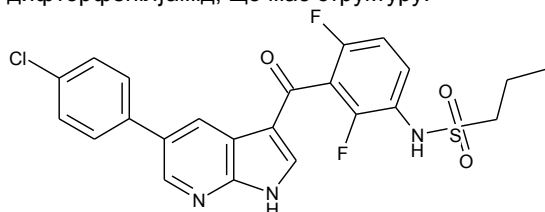
або її фармацевтично прийнятна сіль.

47. Сполука за пунктом 1, де сполукою є пропан-1-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(5-морфолін-4-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)феніл]амід, що має структуру:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

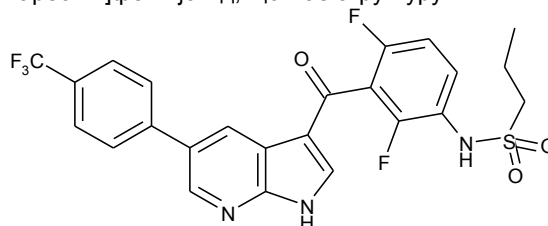
48. Сполука за пунктом 1, де сполукою є пропан-1-сульфонової кислоти {3-[5-(4-хлорфеніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл]-2,4-дифторфеніл}амід, що має структуру:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

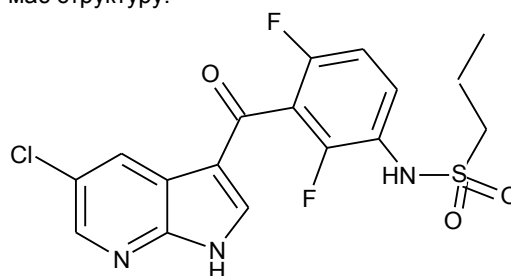
49. Сполука за пунктом 1, де сполукою є пропан-1-сульфонової кислоти {2,4-дифтор-3-[5-(4-

трифторметил-феніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл]феніл}амід, що має структуру:



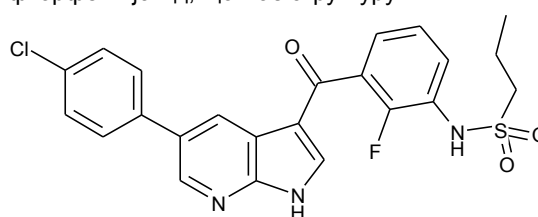
або її фармацевтично прийнятна сіль.

50. Сполука за пунктом 1, де сполукою є пропан-1-сульфонової кислоти [3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]амід, що має структуру:



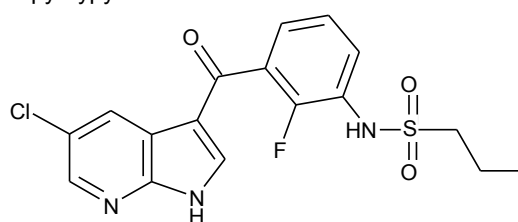
або її фармацевтично прийнятна сіль.

51. Сполука за пунктом 1, де сполукою є пропан-1-сульфонової кислоти {3-[5-(4-хлорфеніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл]-2-фторфеніл}амід, що має структуру:



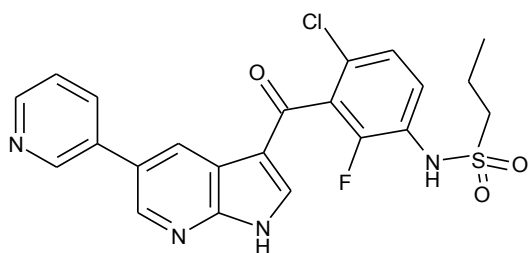
або її фармацевтично прийнятна сіль.

52. Сполука за пунктом 1, де сполукою є пропан-1-сульфонової кислоти [3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-2-фторфеніл]амід, що має структуру:



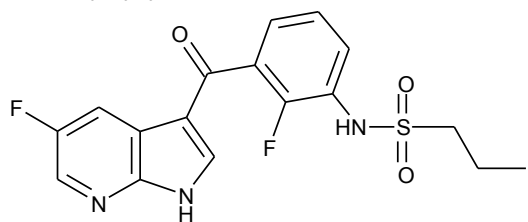
або її фармацевтично прийнятна сіль.

53. Сполука за пунктом 1, де сполукою є пропан-1-сульфонової кислоти [4-хлор-2-фтор-3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)феніл]амід, що має структуру:



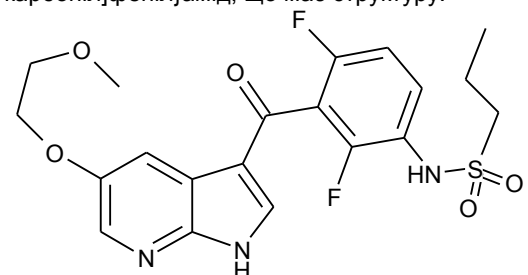
або її фармацевтично прийнятна сіль.

54. Сполука за пунктом 1, де сполукою є пропан-1-сульфонової кислоти [2-фтор-3-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]амід, що має структуру:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

55. Сполука за пунктом 1, де сполукою є пропан-1-сульфонової кислоти {2,4-дифтор-3-[5-(2-метоксіетокси)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл]феніл]амід, що має структуру:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

56. Сполука за будь-яким з пунктів 1-55 для застосування як медикаменту.

57. Композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку за будь-яким з пунктів 1-55.

58. Набір, що містить сполуку за будь-яким з пунктів 1-55 та інструкцію.

59. Набір, що містить композицію за пунктом 57 та інструкцію.

60. Застосування сполуки за будь-яким з пунктів 1-55 при одержанні медикаменту для лікування захворювання або стану, для якого модулювання активності протеїнкінази Raf забезпечує терапевтичний ефект, де згадану протеїнкіназу вибирають з групи, що містить B-Raf, будь-яку мутацію B-Raf, c-Raf-1 і будь-яку мутацію c-Raf-1.

61. Застосування за пунктом 60, де згадане захворювання або стан вибирають з групи, що містить меланому, гліому, рак щитовидної залози, рак печінки, рак легені, рак товстої кишки, колоректальний рак, рак простати, рак, гострий біль, хронічний біль і полікістоз нирок.

62. Застосування композиції за пунктом 57 при одержанні медикаменту для лікування захворювання або стану, для якого модулювання активності протеїнкінази Raf забезпечує терапевтичний ефект, де згадану протеїнкіназу вибирають з групи, що містить B-Raf, будь-яку мутацію B-Raf, c-Raf-1 і будь-яку мутацію c-Raf-1.

63. Застосування за пунктом 62, де згадане захворювання або стан вибирають з групи, що містить меланому, гліому, рак щитовидної залози, рак печінки, рак легені, рак товстої кишки, колоректальний рак, рак простати, рак, гострий біль, хронічний біль і полікістоз нирок.

Споріднені патентні заявки

Дана заявка підтверджує пріоритет тимчасової заявки США № 60/692,960, поданої 22 червня 2005 року та тимчасової заявки США № 60/731,528, поданої 28 жовтня 2005 року, обидві наведені тут за допомогою посилання у повному обсязі та з будь-якою метою.

Галузь винаходу

Даний винахід стосується кіназ і сполук, що модулюють активність кіназ, та застосування з наведеною метою. Особливі втілення включають захворювання, лікування яких відбувається шляхом модулювання активності кіназ сполуками даного винаходу.

Передумови створення винаходу

Інформація, наведена тут нижче, представлена лише з метою полегшити сприйняття читачеві. Жодне з наведених даних або посилань не є рівнем техніки для даного винаходу. Кожне з процитованих тут посилань наведене а усій повноті.

Рецепторні протеїнкінази, що регулюють ключові каскади передачі сигналу, які контролюють, або залучені до численних фізіологічних процесів,

таких як ріст і проліферація клітин, диференціація клітин, розвиток клітин, ділення клітин, адгезія клітин, відповідь на стрес, короткодійний контакт-опосередкований напрямок руху аксонів, регуляція транскрипції, абераційний мітогенез, ангіогенез, аномальні ендотеліальні взаємодії клітина-клітина або клітина-матриця, що відбуваються під час розвитку судин, запалення, активність лімфогематопоетичних стоволових клітин, захисний імунітет проти специфічних бактерій, астма алергічного походження, абераційні тканиноспецифічні відповіді на активацію JNK-шляху передачі сигналу, перетворення клітин, пам'ять, апоптоз, залежна від активності конкурентна синаптична модифікація у нейро-м'язовому синапсі, імунологічне опосередкування захворювань і обмін кальцію. По суті, багато специфічних хворобливих станів пов'язані з абераційною поведінкою протеїнкіназ. Відповідно, у рівні техніки існує потреба у додаткових сполуках і способах їх застосування для модулювання активності рецепторних протеїнкіназ у лікуванні різних захворювань.

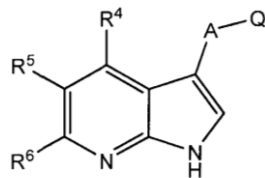
Дана заявка є спорідненою до наступних патентних публікацій: WO 2004024895, US 20040142864, WO 2004078923, US 20050170431, WO 2005028624, US 20050164300 і WO 2005062795, кожну з яких наведено тут за допомогою посилання в усій повноті, включаючи опис винаходу, фігури, таблиці і з будь-якою метою.

Коротке викладення суті винаходу

Даний винахід стосується сполук, активних до протеїнкіназ взагалі, включаючи, але не обмежуючись такими як B-Raf, c-Raf-1, Fms, Jnk1, Jnk2, Jnk3, і/або Kit, а також будь-які мутації цих кіназ, та їх застосування для лікування захворювань і станів пов'язаних з регулюванням активності кіназ. Зокрема, винахід стосується сполук Формули III, як це описано нижче. Отже, винахід забезпечує нові застосування сполук з метою лікування, включаючи модулювання активності протеїнкіназ, а також нові сполуки, які можуть застосовуватись з метою

лікування, включаючи модулювання активності протеїнкіназ.

Сполуки Формули III мають наступну структуру:

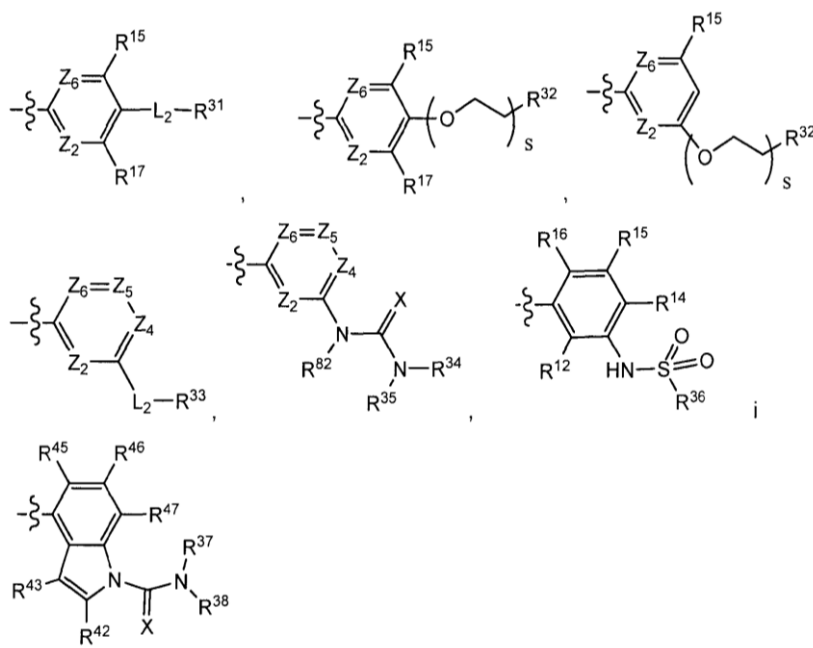


Формула III

і включають всі солі, проліки, таутомери та ізомери,

де:

Q вибирають з групи, яка складається з наступних структур:



в якій $\text{--}\overset{\text{S}}{\text{C}}\text{--}$ вказує місце приєднання Q до A Формули III;

Z_2 є N або CR^{12} ; Z_4 є N або CR^{14} ; Z_5 є N або CR^{15} ; Z_6 є N або CR^{16} ;

L_2 вибирають з групи, яка включає $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p$, $\text{NR}^{25}-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_{q-}$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p\text{O}-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_{q-}$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p\text{S}-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_{q-}$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p\text{C(O)}-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_{q-}$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p\text{C(S)}-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_{q-}$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p\text{S(O)}-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_{q-}$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p\text{S(O)}_2-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_{q-}$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p\text{C(O)NR}^{25}-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_{q-}$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p\text{C(S)NR}^{25}-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_{q-}$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p\text{S(O)NR}^{25}-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_{q-}$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p\text{NR}^{25}\text{C(O)}-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_{q-}$, $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p\text{NR}^{25}\text{C(S)}-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_{q-}$ і $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_p\text{NR}^{25}\text{S(O)}_2-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_{q-}$;

p та q є незалежно 0, 1, або 2 однак, за умови, що одне зі значень p або q дорівнює 0;

s є 1 або 2;

X є O або S;

A вибирають з групи, яка включає -O-, -S-, $\text{--}\overset{\text{a}}{\text{C}}\text{R}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}\text{--}$, $\text{--}\overset{\text{a}}{\text{N}}\text{R}^{\text{a}}\text{--}$, $\text{--}\overset{\text{a}}{\text{C}}(\text{O})\text{--}$, $\text{--}\overset{\text{a}}{\text{C}}(\text{S})\text{--}$, $\text{--}\overset{\text{a}}{\text{S}}(\text{O})\text{--}$ і $\text{--}\overset{\text{a}}{\text{S}}(\text{O})_2\text{--}$;

R^{a} і R^{b} кожен незалежно вибирають з групи, до якої входять: водень, фтор, -OH, -NH₂, нижчий алкіл, нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і $\text{--}\overset{\text{a}}{\text{N}}\text{R}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}\text{--}$, де алкільний ланцюг(и) нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчого алкілтіо, моно-алкіламіно, або ди-алкіламіно є необов'язково заміщеним(и) одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що атом вуглецю алкільного ланцюга, зв'язаний з O алкокси, S тіоалкілу або N моно- або ди-алкіламіно, може бути заміщеним фтором; або

R^{a} і R^{b} разом утворюють 3-7 членний моноциклічний циклоалкіл або 5-7 членний моноциклічний гетероциклоалкіл, де моноциклічний циклоалкіл

або моноциклічний гетероциклоалкіл є не обов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить галоген, -OH, -NH₂, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно;

R¹ вибирають з групи, яка включає водень, нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, -C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -S(O)₂R⁷, -C(O)NHR⁷, -C(S)NHR⁷ і -S(O)₂NHR⁷, де нижчий алкіл є не обов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і -NR⁸R⁹, де алкільний ланцюг(и) нижчого алкокси, нижчого алкілтіо, моно-алкіламіно, або ди-алкіламіно є не обов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що атом вуглецю алкільного ланцюга, зв'язаний з O алкокси, S тіоалкілу або N моно- або ди-алкіламіно, може бути заміщеним фтором, також за умови, що коли R¹ є нижчим алкілом, будь-яким заміщенням атома вуглецю, приєднаного до N групи -NR¹- є фтор і де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил є не обов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить галоген, -OH, -NH₂, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно;

R⁷ вибирають з групи, яка включає нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де нижчий алкіл є не обов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і -NR⁸R⁹, за умови, однак, що будь-яким заміщенням алкільного атома вуглецю, приєднаного до N групи -C(O)NHR⁷, -C(S)NHR⁷ або -S(O)₂NHR⁷ є фтор, де алкільний ланцюг нижчого алкокси, нижчого алкілтіо, моно-алкіламіно, або ди-алкіламіно є не обов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що атом вуглецю алкільного ланцюга, зв'язаний з O алкокси, S тіоалкілу або N моно- або ди-алкіламіно, може бути заміщеним фтором і де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил є не обов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить галоген, -OH, -NH₂, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно;

R⁴, R⁵, R⁶, R¹², R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R⁴², R⁴³, R⁴⁵, R⁴⁶ і R⁴⁷ незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, не обов'язково заміщений нижчий алкіл, не обов'язково заміщений нижчий алкеніл, не обов'язково заміщений нижчий алкініл, не обов'язково заміщений циклоалкіл, не обов'язково заміщений гетероциклоалкіл, не обов'язково заміщений арил, не обов'язково заміщений гетероарил, -CN, -NO₂, -CR^aR^bR²⁶ і -LR²⁶;

L у кожному випадку незалежно вибирають з групи, яка містить -(alk)_a-S-(alk)_b-, -(alk)_a-O-(alk)_b-, -(alk)_a-NR²⁵-(alk)_b-, -(alk)_a-C(O)-(alk)_b-, -(alk)_a-C(S)-(alk)_b-, -(alk)_a-S(O)-(alk)_b-, -(alk)_a-S(O)₂-(alk)_b-, -(alk)_a-OC(O)-(alk)_b-, -(alk)_a-C(O)O-(alk)_b-, -(alk)_a-OC(S)-(alk)_b-, -(alk)_a-C(S)O-(alk)_b-, -(alk)_a-C(O)NR²⁵-(alk)_b-, -(alk)_a-C(S)NR²⁵-(alk)_b-, -(alk)_a-S(O)₂NR²⁵-(alk)_b-, -(alk)_a-NR²⁵C(O)-(alk)_b-, -(alk)_a-NR²⁵C(S)-(alk)_b-, -(alk)_a-NR²⁵S(O)₂-(alk)_b-, -(alk)_a-NR²⁵C(O)O-(alk)_b-, -(alk)_a-NR²⁵C(S)O-(alk)_b-, -(alk)_a-OC(O)NR²⁵-(alk)_b-, -(alk)_a-OC(S)NR²⁵-(alk)_b-, -(alk)_a-NR²⁵C(O)NR²⁵-(alk)_b-, -(alk)_a-NR²⁵C(S)NR²⁵-(alk)_b- і -(alk)_a-NR²⁵S(O)₂NR²⁵-(alk)_b;

a і b є незалежно 0 або 1;

alk представляє собою C₁-алкілен або C₁-алкілен, заміщений одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, нижчий алкіл, нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і -NR⁸R⁹, де нижчий алкіл або алкільний ланцюг(и) нижчого алкокси, нижчого алкілтіо, моно-алкіламіно або ди-алкіламіно є не обов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що атом вуглецю алкільного ланцюга, зв'язаний з O алкокси, S тіоалкілу або N моно- або ди-алкіламіно, може бути заміщеним фтором;

R²⁵ у кожному випадку незалежно вибирають з групи, яка містить водень, не обов'язково заміщений нижчий алкіл, не обов'язково заміщений циклоалкіл, не обов'язково заміщений гетероциклоалкіл, не обов'язково заміщений арил і не обов'язково заміщений гетероарил;

R²⁶ у кожному випадку незалежно вибирають з групи, яка містить водень, за умови, однак, що водень не приєднаний до жодного з атомів S(O), S(O)₂, C(O) або C(S) замісника L, не обов'язково заміщений нижчий алкіл, не обов'язково заміщений нижчий алкеніл, за умови, однак, що коли R²⁶ є не обов'язково заміщеним нижчим алкенілом, жоден з алкенових атомів вуглецю не є приєднаним до атомів N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) або C(S) замісника L, не обов'язково заміщений нижчий алкініл, за умови, однак, що коли R²⁶ є не обов'язково заміщеним нижчим алкінілом, жоден з алкінових атомів вуглецю не є приєднаним до атомів N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) або C(S) замісника L, не обов'язково заміщений циклоалкіл, не обов'язково заміщений гетероциклоалкіл, не обов'язково заміщений арил і не обов'язково заміщений гетероарил;

R¹⁰ і R¹¹ кожен незалежно вибирають з групи, до якої входять: водень, фтор, нижчий алкіл і нижчий алкіл, не обов'язково заміщений одним або

більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно; або

будь-які дві групи R¹⁰ і R¹¹ приєднані до одного або двох сусідніх атомів вуглецю разом утворюють 3-7 членний моноциклічний циклоалкіл або 5-7 членний моноциклічний гетероциклоалкіл і будь-які інші групи R¹⁰ і R¹¹ незалежно вибирають з групи, яка містить водень, фтор, нижчий алкіл, і нижчий алкіл, неонов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно і де моноциклічний циклоалкіл або моноциклічний гетероциклоалкіл є неонов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить галоген, -OH, -NH₂, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно;

R⁸ і R⁹ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7 членний гетероциклоалкіл, неонов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо і фторзаміщений нижчий алкілтіо;

R¹⁷ вибирають з групи, яка включає водень, галоген, неонов'язково заміщений нижчий алкіл і -OR¹⁸.

R³¹ і R³³ незалежно вибирають з групи, яка містить неонов'язково заміщений арил, неонов'язково заміщений гетероарил, неонов'язково заміщений циклоалкіл і неонов'язково заміщений гетероциклоалкіл;

R³⁶ вибирають з групи, яка включає заміщений метил, неонов'язково заміщений C₂₋₆алкіл, неонов'язково заміщений нижчий алкеніл, за умови, однак, що коли R³⁶ є неонов'язково заміщеним нижчим алкенілом, жоден з алкенових атомів вуглецю не є приєднаним до атома S(O)₂ групи S(O)₂R³⁶, неонов'язково заміщений нижчий алкініл, за умови, однак, що коли R³⁶ є неонов'язково заміщеним нижчим алкінілом, жоден з алкінових атомів вуглецю не є приєднаним до атома S(O)₂ групи S(O)₂R³⁶, неонов'язково заміщений циклоалкіл, неонов'язково заміщений гетероциклоалкіл, неонов'язково заміщений арил, неонов'язково заміщений гетероарил і -NR¹⁹R²⁰.

R¹⁹, R²⁰, R³⁴, R³⁵, R³⁷ і R³⁸ незалежно вибирають з групи, яка містить водень, неонов'язково заміщений нижчий алкіл, неонов'язково заміщений нижчий алкеніл, за умови, однак, що коли R¹⁹, R²⁰, R³⁴, R³⁵, R³⁷, або R³⁸ є неонов'язково заміщеним нижчим алкенілом, жоден з алкенових атомів вуглецю не є приєднаним до атома N груп NR¹⁹R²⁰, NR³⁴R³⁵ або NR³⁷R³⁸, неонов'язково заміщений нижчий алкініл, за умови, однак, що коли R¹⁹, R²⁰, R³⁴, R³⁵, R³⁷, або R³⁸ є неонов'язково заміщеним

нижчим алкінілом, жоден з алкінових атомів вуглецю не є приєднаним до атома N груп NR¹⁹R²⁰, NR³⁴R³⁵ або NR³⁷R³⁸, неонов'язково заміщений циклоалкіл, неонов'язково заміщений гетероциклоалкіл, неонов'язково заміщений арил і неонов'язково заміщений гетероарил; або

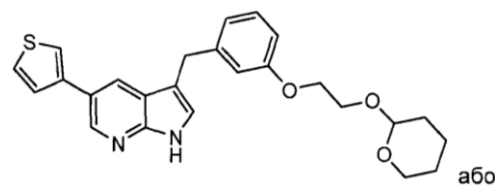
R³⁴ і R³⁵ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють неонов'язково заміщений 5-7 членний гетероциклоалкіл або неонов'язково заміщений 5- або 7-членний азотвмісний гетероарил; або

R³⁷ і R³⁸ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють неонов'язково заміщений 5-7 членний гетероциклоалкіл або неонов'язково заміщений 5- або 7-членний азотвмісний гетероарил;

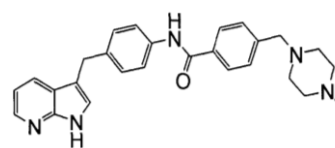
R³² вибирають з групи, яка включає водень, неонов'язково заміщений нижчий алкіл, неонов'язково заміщений циклоалкіл, неонов'язково заміщений гетероциклоалкіл, неонов'язково заміщений арил, неонов'язково заміщений гетероарил і -OR¹⁸;

R⁸² вибирають з водню або нижчого алкілу; і R¹⁸ представляє собою водень або неонов'язково заміщений нижчий алкіл;

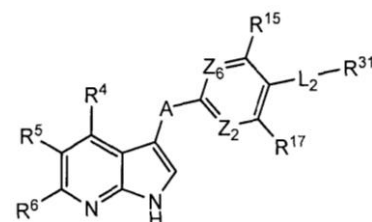
за умови, однак, що сполука не є 3-{3-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)-етокси]-бензил}-5-тіофен-3-іл-1H-піроло[2,3-b]піридин, наступної будови



4-(4-Метилпіперазин-1-ілметил)-N-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-феніл]-бензамід, наступної будови



У деяких втіленнях, сполуки Формули III мають будову відповідно до наступної суб-генеричної структури Формули IIIa:



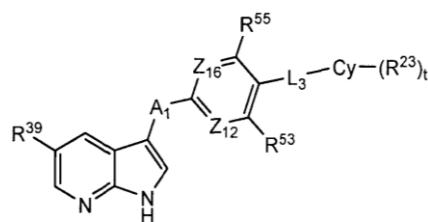
Формула IIIa

і включають всі солі, проліки, таутмери та ізомери, де A, L₂, Z₂, Z₆, R⁴, R⁵, R⁶, R¹⁵, R¹⁷ і R³¹ є такими, як визначено для Формули III.

У деяких втіленнях сполук Формули IIIa, R^4 і R^6 є воднем, А є -O-, $-CR^aR^b$ -, $-NR^1$ -, або -C(O)-, переважно $-CH_2$ - або -C(O)-, більш переважно $-CH_2$ -, R^{17} вибирають з групи, яка включає водень, галоген, нижчий алкіл і нижчий алкокси, де алкільний ланцюг нижчого алкілу або нижчого алкокси є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, $-NH_2$, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що заміщенням атома вуглецю, зв'язаного з -O- нижчого алкокси є фтор і R^{15} вибирають з групи, яка включає водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси.

У деяких втіленнях сполук Формули IIIa, R^4 і R^6 є воднем, А є -O-, $-CR^aR^b$ -, $-NR^1$ -, або -C(O)-, переважно $-CH_2$ - або -C(O)-, R^{17} вибирають з групи, яка включає водень, галоген, нижчий алкіл і нижчий алкокси, де алкільний ланцюг нижчого алкілу або нижчого алкокси є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, $-NH_2$, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що заміщенням атома вуглецю, зв'язаного з -O- нижчого алкокси є фтор, R^{15} вибирають з групи, яка включає водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси, Z_2 є N або CR^{12} , Z_6 є N або CR^{16} , R^{12} і R^{16} незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси і R^5 вибирають з групи, яка включає водень, галоген, нижчий алкіл, нижчий алкокси, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил і $NR^{21}R^{22}$, де R^{21} представляє собою водень або нижчий алкіл і R^{22} представляє собою водень, нижчий алкіл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил і де алкільний ланцюг R^5 , R^{21} або R^{22} у випадку, коли він представляє собою нижчий алкіл, або алкільний ланцюг нижчого алкокси, є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, $-NH_2$, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно.

У деяких втіленнях, сполуки Формули III мають будову відповідно до наступної суб-генеричної структури Формули IIIb:



Формула IIIb

і включають всі солі, проліки, таутмери та ізомери,

Де:

A_1 є -O-, $-CR^{40}R^{41}$ -, -C(O)- або $-NR^{48}$ -;

Z_{12} є N або CR^{52} ;

Z_{16} є N або CR^{56} ;

R^{40} і R^{41} незалежно вибирають з групи, яка містить водень, фтор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно; або

R^{40} і R^{41} разом утворюють 3-7 членний моноциклічний циклоалкіл або 5-7 членний моноциклічний гетероциклоалкіл, де моноциклічний циклоалкіл або моноциклічний гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить галоген, -OH, $-NH_2$, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно;

L_3 вибирають з групи, яка включає $-NR^{48}$ -, $-S$ -, -O-, $-NR^{48}CH(R^{49})$ -, $-SCH(R^{49})$ -, $-OCH(R^{49})$ -, $-C(O)NR^{48}$ -, $-S(O)_2NR^{48}$ -, $-CH(R^{49})NR^{48}$ -, $-CH(R^{49})O$ -, $-CH(R^{49})S$ -, $-NR^{48}C(O)$ - і $-NR^{48}S(O)_2$ -;

R^{53} і R^{55} незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл і нижчий алкокси, де алкільний ланцюг нижчого алкілу або нижчого алкокси є необов'язково заміщеним фтором, -OH, $-NH_2$, нижчим алкокси, фторзаміщеним нижчим алкокси, нижчим алкілтіо, фторзаміщеним нижчим алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно або циклоалкіламіно, за умови, однак, що заміщенням атома вуглецю, зв'язаного з -O- нижчого алкокси є фтор;

R^{52} і R^{56} незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси;

R^{49} вибирають з групи, яка включає водень, нижчий алкіл і фторзаміщений нижчий алкіл;

Су вибирають з групи, яка включає арил, гетероарил, циклоалкіл і гетероциклоалкіл;

R^{39} вибирають з групи, яка включає водень, галоген, нижчий алкіл, нижчий алкокси, арил, гетероарил і $NR^{50}R^{51}$, де алкільний ланцюг нижчого алкілу або нижчого алкокси є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, $-NH_2$, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно і

де арил і гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю незалежних замісників R^{23} .

R^{50} представляє собою водень або нижчий алкіл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно;

R^{51} представляє собою арил або гетероарил, де арил і гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю незалежних замісників R^{23} .

R^{23} у кожному випадку незалежно вибирають з групи, яка містить -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁷, -SR⁵⁷, -NR⁴⁸R⁵⁷, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁷, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁷, -S(O)₂R⁵⁷, -C(O)R⁵⁷, -C(O)OR⁵⁷, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁷, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷, галоген, нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, які представляють собою замісник R^{23} , або як замісники нижчого алкілу, є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁸, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸, -S(O)₂R⁵⁸, -C(O)R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл і циклоалкіламіно;

R^{57} вибирають з групи, яка включає нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, за умови, однак, що будь-яким заміщенням атома вуглецю, приєднаного до O, S, або N груп -OR⁵⁷, -SR⁵⁷, -NR⁴⁸R⁵⁷, -C(O)OR⁵⁷, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁷, або -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷ є фтор, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, які представляють собою замісник R^{57} або як замісники нижчого алкілу, є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁸, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸, -S(O)₂R⁵⁸, -C(O)R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл і циклоалкіламіно;

R^{58} у кожному випадку незалежно вибирають з групи, яка містить нижчий алкіл, гетероциклоалкіл і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, нижчий

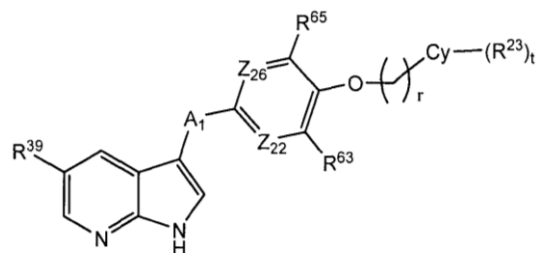
алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що будь-яким заміщенням атома вуглецю, приєднаного до O, S, або N груп -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, або -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸ є фтор;

R^{48} у кожному випадку представляє собою незалежно водень або нижчий алкіл; і

$t \in 0, 1, 2$, або 3.

У деяких втіленнях сполук Формули IIIb, A_1 є -CR⁴⁰R⁴¹- або -C(O)-, переважно -CH₂- або -C(O)-, більш переважно -CH₂-. У деяких втіленнях, A_1 є -CR⁴⁰R⁴¹- або -C(O)-, переважно -CH₂- або -C(O)-, більш переважно -CH₂- і R^{53} та R^{55} незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси. У деяких втіленнях, L_3 є -NR⁴⁸CH(R⁴⁹)-, -SCH(R⁴⁹)-, або -OCH(R⁴⁹)-, переважно -OCH(R⁴⁹)-. У деяких втіленнях, A_1 є -CR⁴⁰R⁴¹- або -C(O)-, переважно -CH₂- або -C(O)-, більш переважно -CH₂- і L_3 є -NR⁴⁸CH(R⁴⁹)-, -SCH(R⁴⁹)-, або -OCH(R⁴⁹)-, переважно -OCH(R⁴⁹)-.

У деяких втіленнях, сполуки Формули III мають будову відповідно до наступної суб-генеричної структури Формули IIIp:



Формула IIIp

і включають всі солі, проліки, таутомери та ізомери,

де:

A_1 є -O-, -CR⁴⁰R⁴¹-, -C(O)- або -NR⁴⁸-;

Z_{22} є N або CR⁶²;

Z_{26} є N або CR⁶⁶;

$r \in 0, 1$, або 2;

R^{40} і R^{41} незалежно вибирають з групи, яка містить водень, фтор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно; або

R^{40} і R^{41} разом утворюють 3-7 членний моноциклічний циклоалкіл або 5-7 членний моноциклічний гетероциклоалкіл, де моноциклічний циклоалкіл або моноциклічний гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить галоген, -OH, -NH₂, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно;

R^{62} , R^{63} , R^{65} і R^{66} незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл і нижчий алкокси, де алкільний ланцюг нижчого алкілу або нижчого алкокси є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що заміщенням атома вуглецю, зв'язаного з -O- нижчого алкокси є фтор;

Су вибирають з групи, яка включає арил, гетероарил, циклоалкіл і гетероциклоалкіл;

R^{59} вибирають з групи, яка включає водень, галоген, нижчий алкіл, нижчий алкокси, арил, гетероарил і $NR^{50}R^{51}$, де алкільний ланцюг нижчого алкілу або нижчого алкокси є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно і де арил і гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю незалежних замісників R^{23} .

R^{50} представляє собою водень або нижчий алкіл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно;

R^{51} представляє собою арил або гетероарил, де арил і гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю незалежних замісників R^{23} .

R^{23} у кожному випадку незалежно вибирають з групи, яка містить -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁷, -SR⁵⁷, -NR⁴⁸R⁵⁷, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁷, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁷, -S(O)₂R⁵⁷, -C(O)R⁵⁷, -C(O)OR⁵⁷, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁷, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷, галоген, нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, які представляють собою замісник R^{23} , або як замісники нижчого алкілу, є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁸, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸, -S(O)₂R⁵⁸, -C(O)R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл і циклоалкіламіно;

R^{57} вибирають з групи, яка включає нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо,

фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, за умови, однак, що будь-яким заміщенням атома вуглецю, приєднаного до O, S, або N груп -OR⁵⁷, -SR⁵⁷, -NR⁴⁸R⁵⁷, -C(O)OR⁵⁷, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁷, або -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷ є фтор, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, які представляють собою замісник R^{57} або як замісники нижчого алкілу, є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁸, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸, -S(O)₂R⁵⁸, -C(O)R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл і циклоалкіламіно;

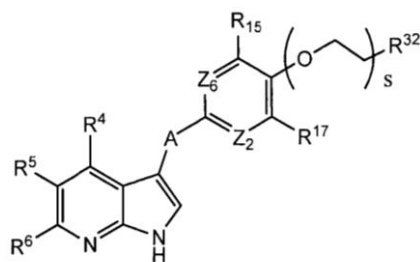
R^{58} у кожному випадку незалежно вибирають з групи, яка містить нижчий алкіл, гетероциклоалкіл і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що будь-яким заміщенням атома вуглецю, приєднаного до O, S, або N груп -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, або -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸ є фтор;

R^{48} у кожному випадку представляє собою незалежно водень або нижчий алкіл; і

$t \in 0, 1, 2$, або 3.

У деяких втіленнях сполук Формули IIp, A_1 є -CR⁴⁰R⁴¹- або -C(O)-, переважно -CH₂- або -C(O)-. У деяких втіленнях, A_1 є -CR⁴⁰R⁴¹- або -C(O)-, переважно -CH₂- або -C(O)- і R^{62} , R^{64} , R^{65} і R^{66} незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси.

У деяких втіленнях, сполуки Формули III мають будову відповідно до наступної суб-генеричної структури Формули IIIs:



Формула IIIs

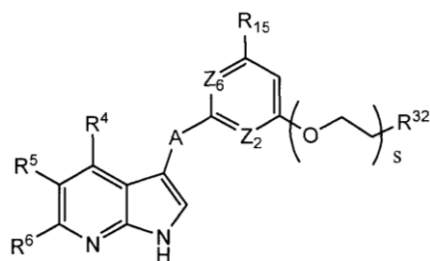
і включають всі солі, проліки, таутмери та ізомери, де A, s, Z₂, Z₆, R⁴, R⁵, R⁶, R¹⁵, R¹⁷ і R³² є такими, як визначено для Формули III.

У деяких втіленнях сполук Формули IIIs, R⁴ і R⁶ є воднем, A є -O-, -CR^aR^b-, -NR¹-, або -C(O)-, переважно -CH₂- або -C(O)-, більш переважно -CH₂-, R¹⁷ вибирають з групи, яка включає водень, галоген, нижчий алкіл і нижчий алкокси, де алкільний ланцюг нижчого алкілу або нижчого алкокси є необов'язково заміщеним одним або більшою кількі-

стю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що заміщенням атома вуглецю, зв'язаного з -O- нижчого алкокси є фтор і R¹⁵ вибирають з групи, яка включає водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси.

У деяких втіленнях сполук Формули IIIc, R⁴ і R⁶ є воднем, А є -O-, -CR^aR^b-, -NR¹-, або -C(O)-, переважно -CH₂- або -C(O)-, R¹⁷ вибирають з групи, яка включає водень, галоген, нижчий алкіл і нижчий алкокси, де алкільний ланцюг нижчого алкілу або нижчого алкокси є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що заміщенням атома вуглецю, зв'язаного з -O-нижчого алкокси є фтор, R¹⁵ вибирають з групи, яка включає водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси, Z₂ є N або CR¹², Z₆ є N або CR¹⁶, R¹² і R¹⁶ незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси і R⁵ вибирають з групи, яка включає водень, галоген, нижчий алкіл, нижчий алкокси, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил і -NR²¹R²², де R²¹ представляє собою водень або нижчий алкіл і R²² представляє собою водень, нижчий алкіл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил і де алкільний ланцюг R⁵, R²¹ або R²² у випадку, коли він представляє собою нижчий алкіл, або алкільний ланцюг нижчого алкокси, є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, крім того, де R³² є необов'язково заміщеним нижчим алкілом або -OR¹⁸, в якому R¹⁸ є таким, як визначено для Формули III.

У деяких втіленнях, сполуки Формули III мають будову відповідно до наступної суб-генеричної структури Формули IIIn:



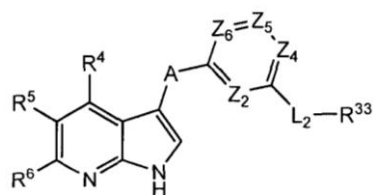
Формула IIIn

і включають всі солі, проліки, таутмери та ізомери, де А, s, Z₂, Z₆, R⁴, R⁵, R⁶, R¹⁵ і R³² є такими, як визначено для Формули III.

У деяких втіленнях сполук Формули IIIn, R⁴ і R⁶ є воднем, А є -O-, -CR^aR^b-, -NR¹-, або -C(O)-, переважно -CH₂- або -C(O)-, більш переважно -CH₂- і R¹⁵ вибирають з групи, яка включає водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси.

У деяких втіленнях сполук Формули IIIc, R⁴ і R⁶ є воднем, А є -O-, -CR^aR^b-, -NR¹-, або -C(O)-, переважно -CH₂- або -C(O)-, R¹⁵ вибирають з групи, яка включає водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси, Z₂ є N або CR¹², Z₆ є N або CR¹⁶, R¹² і R¹⁶ незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси і R⁵ вибирають з групи, яка включає водень, галоген, нижчий алкіл, нижчий алкокси, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил і -NR²¹R²², де R²¹ представляє собою водень або нижчий алкіл і R²² представляє собою водень, нижчий алкіл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил і де алкільний ланцюг R⁵, R²¹ або R²² у випадку, коли він представляє собою нижчий алкіл, або алкільний ланцюг нижчого алкокси, є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, крім того, де R³² є необов'язково заміщеним нижчим алкілом або -OR¹⁸, в якому R¹⁸ є таким, як визначено для Формули III.

У деяких втіленнях, сполуки Формули III мають будову відповідно до наступної суб-генеричної структури Формули IIIo:



Формула IIIo

і включають всі солі, проліки, таутмери та ізомери, де А, L₂, Z₂, Z₄, Z₅, Z₆, R⁴, R⁵, R⁶ і R³³ є такими, як визначено для Формули III.

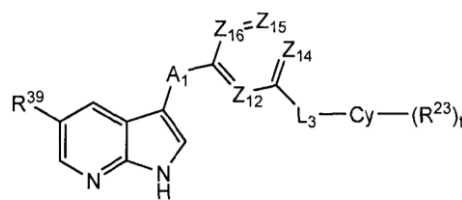
У деяких втіленнях сполук Формули IIIo, R⁴ і R⁶ є воднем, А є -O-, -CR^aR^b-, -NR¹-, або -C(O)-, переважно -CH₂- або -C(O)-, Z₂ є N або CR¹², Z₄ є N або CR¹⁴, Z₅ є N або CR¹⁵, Z₆ є N або CR¹⁶ і R¹², R¹⁴, R¹⁵ і R¹⁶ незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл і нижчий алкокси, де алкільний ланцюг нижчого алкілу або нижчого алкокси є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо,

фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що заміщенням атома вуглецю, зв'язаного з -O- нижчого алкокси є фтор.

У деяких втіленнях сполук Формули IIo, R^4 і R^6 є воднем, А є -O-, $-CR^aR^b$ -, $-NR^1$ -, або $-C(O)$ -, переважно $-CH_2$ - або $-C(O)$ -, Z_2 є N або CR^{12} , Z_4 є N або CR^{14} , Z_5 є N або CR^{15} , Z_6 є N або CR^{16} , R^{12} , R^{14} , R^{15} і R^{16} незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл і нижчий алкокси, де алкільний ланцюг нижчого алкілу або нижчого алкокси є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, $-NH_2$, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що заміщенням атома вуглецю, зв'язаного з -O- нижчого алкокси є фтор і R^5 вибирають з групи, яка включає водень, галоген, нижчий алкіл, нижчий алкокси, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил і $NR^{21}R^{22}$, де R^{21} представляє собою водень або нижчий алкіл і R^{22} представляє собою водень, нижчий алкіл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил і де алкільний ланцюг R^5 , R^{21} або R^{22} у випадку, коли він представляє собою нижчий алкіл, або алкільний ланцюг нижчого алкокси, є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, $-NH_2$, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно.

У деяких втіленнях сполук Формули IIo, R^4 і R^6 є воднем, А є -O-, $-CR^aR^b$ -, $-NR^1$ -, або $-C(O)$ -, переважно $-CH_2$ - або $-C(O)$ -, Z_2 є N або CR^{12} , Z_4 є N або CR^{14} , Z_5 є N або CR^{15} , Z_6 є N або CR^{16} , R^{12} , R^{14} , R^{15} і R^{16} незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси і R^5 вибирають з групи, яка включає водень, галоген, нижчий алкіл, нижчий алкокси, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил і $NR^{21}R^{22}$, де R^{21} представляє собою водень або нижчий алкіл і R^{22} представляє собою водень, нижчий алкіл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил і де алкільний ланцюг R^5 , R^{21} або R^{22} у випадку, коли він представляє собою нижчий алкіл, або алкільний ланцюг нижчого алкокси, є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, $-NH_2$, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно.

У деяких втіленнях, сполуки Формули III мають будову відповідно до наступної суб-генеричної структури Формули IIIq:



Формула IIIq

і включають всі солі, проліки, таутомери та ізомери,

де:

A_1 є -O-, $-CR^{40}R^{41}$ -, $-C(O)$ - або $-NR^{48}$ -;

Z_{12} є N або CR^{52} ;

Z_{14} є N або CR^{54} ;

Z_{15} є N або CR^{55} ;

Z_{16} є N або CR^{56} ;

R^{40} і R^{41} незалежно вибирають з групи, яка містить водень, фтор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно; або

R^{40} і R^{41} разом утворюють 3-7 членний моноциклічний циклоалкіл або 5-7 членний моноциклічний гетероциклоалкіл, де моноциклічний циклоалкіл або моноциклічний гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить галоген, -OH, $-NH_2$, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно;

L_3 вибирають з групи, яка включає $-NR^{48}$ -, $-S$ -, $-O$ -, $-NR^{48}CH(R^{49})$ -, $-SCH(R^{49})$ -, $-OCH(R^{49})$ -, $-C(O)NR^{48}$ -, $-S(O)_2NR^{48}$ -, $-CH(R^{49})NR^{48}$ -, $-CH(R^{49})O$ -, $-CH(R^{49})S$ -, $-NR^{48}C(O)$ - і $-NR^{48}S(O)_2$ -;

R^{54} і R^{55} незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл і нижчий алкокси, де алкільний ланцюг нижчого алкілу або нижчого алкокси є необов'язково заміщеним фтором, -OH, $-NH_2$, нижчим алкокси, фторзаміщеним нижчим алкокси, нижчим алкілтіо, фторзаміщеним нижчим алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно або циклоалкіламіно, за умови, однак, що заміщенням атома вуглецю, зв'язаного з -O- нижчого алкокси є фтор;

R^{52} і R^{56} незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси;

R^{49} вибирають з групи, яка включає водень, нижчий алкіл і фторзаміщений нижчий алкіл;

Су вибирають з групи, яка включає арил, гетероарил, циклоалкіл і гетероциклоалкіл;

R^{39} вибирають з групи, яка включає водень, галоген, нижчий алкіл, нижчий алкокси, арил, гетероарил і $NR^{50}R^{51}$, де алкільний ланцюг нижчого алкілу або нижчого алкокси є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, $-NH_2$, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо,

моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно і де арил і гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю незалежних замісників R^{23} .

R^{50} представляє собою водень або нижчий алкіл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно;

R^{51} представляє собою арил або гетероарил, де арил і гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю незалежних замісників R^{23} .

R^{23} у кожному випадку незалежно вибирають з групи, яка містить -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁷, -SR⁵⁷, -NR⁴⁸R⁵⁷, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁷, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁷, -S(O)₂R⁵⁷, -C(O)R⁵⁷, -C(O)OR⁵⁷, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁷, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷, галоген, нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, які представляють собою замісник R^{23} , або як замісники нижчого алкілу, є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁸, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸, -S(O)₂R⁵⁸, -C(O)R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл і циклоалкіламіно;

R^{57} вибирають з групи, яка включає нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, за умови, однак, що будь-яким заміщенням атома вуглецю, приєднаного до O, S, або N груп -OR⁵⁷, -SR⁵⁷, -NR⁴⁸R⁵⁷, -C(O)OR⁵⁷, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁷, або -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷ є фтор, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, які представляють собою замісник R^{57} або як замісники нижчого алкілу, є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁸, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸, -S(O)₂R⁵⁸, -C(O)R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл і циклоалкіламіно;

R^{58} у кожному випадку незалежно вибирають з групи, яка містить нижчий алкіл, гетероциклоалкіл і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників,

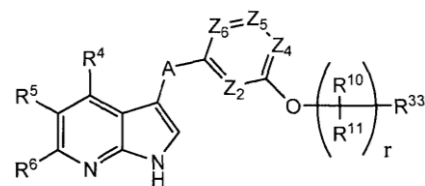
які вибирають з групи, що містить фтор, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що будь-яким заміщенням атома вуглецю, приєднаного до O, S, або N груп -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, або -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸ є фтор;

R^{48} у кожному випадку представляє собою незалежно водень або нижчий алкіл; і

t є 0, 1, 2, або 3.

У деяких втіленнях сполук Формули IIIq, A₁ є -CR⁴⁰R⁴¹- або -C(O)-, переважно -CH₂- або -C(O)-, більш переважно -CH₂-. У деяких втіленнях, A₁ є -CR⁴⁰R⁴¹- або -C(O)-, переважно -CH₂- або -C(O)-, більш переважно -CH₂- і R⁵⁴ і R⁵⁵ незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси. У деяких втіленнях, L₃ є -NR⁴⁸CH(R⁴⁹)-, -SCH(R⁴⁹)-, або -OCH(R⁴⁹)-, переважно -OCH(R⁴⁹)-. У деяких втіленнях, A₁ є -CR⁴⁰R⁴¹- або -C(O)-, переважно -CH₂- або -C(O)-, більш переважно -CH₂- і L₃ є -NR⁴⁸CH(R⁴⁹)-, -SCH(R⁴⁹)-, або -OCH(R⁴⁹)-, переважно -OCH(R⁴⁹)-.

У деяких втіленнях, сполуки Формули III мають будову відповідно до наступної суб-генеричної структури Формули IIIId:



Формула IIIId

і включають всі солі, проліки, таутмери та ізомери, де A, Z₂, Z₄, Z₅, Z₆, R⁴, R⁵, R⁶, R¹⁰, R¹¹ і R³³ є такими, як визначено для Формули III і r є 0, 1, або 2.

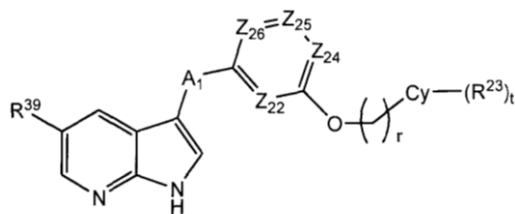
У деяких втіленнях сполук Формули IIIId, R⁴ і R⁶ є воднем, A є -O-, -CR^aR^b-, -NR¹-, або -C(O)-, переважно -CH₂- або -C(O)-, Z₂ є N або CR¹², Z₄ є N або CR¹⁴, Z₅ є N або CR¹⁵, Z₆ є N або CR¹⁶ і R¹², R¹⁴, R¹⁵ і R¹⁶ незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл і нижчий алкокси, де алкільний ланцюг нижчого алкілу або нижчого алкокси є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що заміщенням атома вуглецю, зв'язаного з -O- нижчого алкокси є фтор.

У деяких втіленнях сполук Формули IIIId, R⁴ і R⁶ є воднем, A є -O-, -CR^aR^b-, -NR¹-, або -C(O)-, переважно -CH₂- або -C(O)-, Z₂ є N або CR¹², Z₄ є N або CR¹⁴, Z₅ є N або CR¹⁵, Z₆ є N або CR¹⁶, R¹², R¹⁴, R¹⁵ і R¹⁶ незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл і нижчий алкокси, де алкільний ланцюг нижчого алкілу або нижчого алкокси є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що заміщенням атома вуглецю, зв'язаного з -O- нижчого алкокси є фтор.

шою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -ОН, -NH₂, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що заміщенням атома вуглецю, зв'язаного з -О- нижчого алкокси є фтор, R¹⁰ і R¹¹ незалежно вибирають з групи, яка містить водень, фтор, нижчий алкіл і фторзаміщений нижчий алкіл і R⁵ вибирають з групи, яка включає водень, галоген, нижчий алкіл, нижчий алкокси, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил і NR²¹R²², де R²¹ представляє собою водень або нижчий алкіл і R²² представляє собою водень, нижчий алкіл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил і де алкільний ланцюг R⁵, R²¹ або R²² у випадку, коли він представляє собою нижчий алкіл, або алкільний ланцюг нижчого алкокси, є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -ОН, -NH₂, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно.

У деяких втіленнях сполук Формули III d, R⁴ і R⁶ є воднем, A є -O-, -CR^aR^b-, -NR¹-, або -C(O)-, переважно -CH₂- або -C(O)-, Z₂ є N або CR¹², Z₄ є N або CR¹⁴, Z₅ є N або CR¹⁵, Z₆ є N або CR¹⁶, R¹², R¹⁴, R¹⁵ і R¹⁶ незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси, R¹⁰ і R¹¹ незалежно вибирають з групи, яка містить водень, фтор, нижчий алкіл і фторзаміщений нижчий алкіл і R⁵ вибирають з групи, яка включає водень, галоген, нижчий алкіл, нижчий алкокси, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил і NR²¹R²², де R²¹ представляє собою водень або нижчий алкіл і R²² представляє собою водень, нижчий алкіл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил і де алкільний ланцюг R⁵, R²¹ або R²² у випадку, коли він представляє собою нижчий алкіл, або алкільний ланцюг нижчого алкокси, є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -ОН, -NH₂, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно.

У деяких втіленнях, сполуки Формули III мають будову відповідно до наступної суб-генеричної структури Формули III e:



Формула III e

і включають всі солі, проліки, таутмери та ізомери,

де:

A₁ є -O-, -CR⁴⁰R⁴¹-, -C(O)- або -NR⁴⁸-;

Z₂₂ є N або CR⁶²;

Z₂₄ є N або CR⁶⁴;

Z₂₅ є N або CR⁶⁵;

Z₂₆ є N або CR⁶⁶;

г є 0, 1, або 2;

R⁴⁰ і R⁴¹ незалежно вибирають з групи, яка містить водень, фтор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно; або

R⁴⁰ і R⁴¹ разом утворюють 3-7 членний моноциклічний циклоалкіл або 5-7 членний моноциклічний гетероциклоалкіл, де моноциклічний циклоалкіл або моноциклічний гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить галоген, -ОН, -NH₂, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно;

R⁶², R⁶⁴, R⁶⁵ і R⁶⁶ незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл і нижчий алкокси, де алкільний ланцюг нижчого алкілу або нижчого алкокси є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -ОН, -NH₂, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що заміщенням атома вуглецю, зв'язаного з -О- нижчого алкокси є фтор;

Су вибирають з групи, яка включає арил, гетероарил, циклоалкіл і гетероциклоалкіл;

R³⁹ вибирають з групи, яка включає водень, галоген, нижчий алкіл, нижчий алкокси, арил, гетероарил і NR⁵⁰R⁵¹, де алкільний ланцюг нижчого алкілу або нижчого алкокси є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -ОН, -NH₂, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно і де арил і гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю незалежних замісників R²³.

R⁵⁰ представляє собою водень або нижчий алкіл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -ОН, -NH₂, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно;

R⁵¹ представляє собою арил або гетероарил, де арил і гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю незалежних замісників R²³.

R²³ у кожному випадку незалежно вибирають з групи, яка містить -ОН, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁷, -SR⁵⁷, -NR⁴⁸R⁵⁷, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁷, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁷, -S(O)₂R⁵⁷, -C(O)R⁵⁷, -C(O)OR⁵⁷, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁷, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷, галоген,

нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщенням одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, які представляють собою замісник R^{23} , або як замісники нижчого алкілу, є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁸, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸, -S(O)₂R⁵⁸, -C(O)R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл і циклоалкіламіно;

R^{57} вибирають з групи, яка включає нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщенням одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, за умови, однак, що будь-яким заміщенням атома вуглецю, приєднаного до O, S, або N груп -OR⁵⁷, -SR⁵⁷, -NR⁴⁸R⁵⁷, -C(O)OR⁵⁷, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁷, або -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁷ є фтор, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, які представляють собою замісник R^{57} або як замісники нижчого алкілу, є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -NR⁴⁸C(O)R⁵⁸, -NR⁴⁸S(O)₂R⁵⁸, -S(O)₂R⁵⁸, -C(O)R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл і циклоалкіламіно;

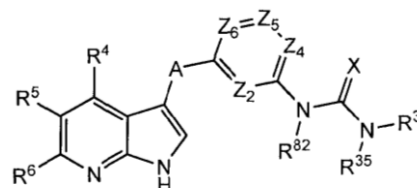
R^{58} у кожному випадку незалежно вибирають з групи, яка містить нижчий алкіл, гетероциклоалкіл і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщенням одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що будь-яким заміщенням атома вуглецю, приєднаного до O, S, або N груп -OR⁵⁸, -SR⁵⁸, -NR⁴⁸R⁵⁸, -C(O)OR⁵⁸, -C(O)NR⁴⁸R⁵⁸, або -S(O)₂NR⁴⁸R⁵⁸ є фтор;

R^{48} у кожному випадку представляє собою незалежно водень або нижчий алкіл; і

t є 0, 1, 2, або 3.

У деяких втіленнях сполук Формули IIIe, A₁ є -CR⁴⁰R⁴¹- або -C(O)-, переважно -CH₂- або -C(O)-. У деяких втіленнях, A₁ є -CR⁴⁰R⁴¹- або -C(O)-, переважно -CH₂- або -C(O)- і R⁶², R⁶⁴, R⁶⁵ і R⁶⁶ незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси.

У деяких втіленнях, сполуки Формули III мають будову відповідно до наступної суб-генеричної структури Формули IIIf:



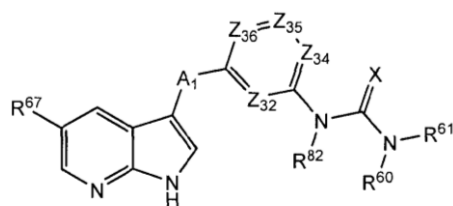
Формула IIIf

і включають всі солі, проліки, таутомери та ізомери, де A, Z₂, Z₄, Z₅, Z₆, X, R⁴, R⁵, R⁶, R³⁴, R³⁵ і R⁸² є такими, як визначено для Формули III.

У деяких втіленнях сполук Формули IIIf, R⁴ і R⁶ є воднем, A є -O-, -CR^aR^b-, -NR¹-, або -C(O)-, переважно -CH₂- або -C(O)-, Z₂ є N або CR¹², Z₄ є N або CR¹⁴, Z₅ є N або CR¹⁵, Z₆ є N або CR¹⁶ і R¹², R¹⁴, R¹⁵ і R¹⁶ незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл і нижчий алкокси, де алкільний ланцюг нижчого алкілу або нижчого алкокси є необов'язково заміщенням одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що заміщенням атома вуглецю, зв'язаного з -O- нижчого алкокси є фтор.

У деяких втіленнях сполук Формули IIIf, R⁴ і R⁶ є воднем, A є -O-, -CR^aR^b-, -NR¹-, або -C(O)-, переважно -CH₂- або -C(O)-, Z₂ є N або CR¹², Z₄ є N або CR¹⁴, Z₅ є N або CR¹⁵, Z₆ є N або CR¹⁶, R¹², R¹⁴, R¹⁵ і R¹⁶ незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл і нижчий алкокси, де алкільний ланцюг нижчого алкілу або нижчого алкокси є необов'язково заміщенням одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що заміщенням атома вуглецю, зв'язаного з -O- нижчого алкокси є фтор, причому один з замісників R³⁴ і R³⁵ вибирають з групи, яка включає необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений арил і необов'язково заміщений гетероарил, а інший замісник R³⁴ і R³⁵ представляє собою водень або нижчий алкіл, або R³⁴ і R³⁵ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений 5-7 членний гетероциклоалкіл або необов'язково заміщений 5- або 7-членний азотвмісний гетероарил.

У деяких втіленнях, сполуки Формули III мають будову відповідно до наступної суб-генеричної структури Формули IIIg:



Формула IIIg

і включають всі солі, проліки, таутмери та ізомери,

де:

A_1 є -O-, $-CR^{40}R^{41}$ -, $-C(O)$ - або $-NR^{48}$ -;

Z_{32} є N або CR^{72} ;

Z_{34} є N або CR^{74} ;

Z_{35} є N або CR^{75} ;

Z_{36} є N або CR^{76} ;

X є O або S;

R^{48} у кожному випадку представляє собою незалежно водень або нижчий алкіл;

R^{40} і R^{41} незалежно вибирають з групи, яка містить водень, фтор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно; або

R^{40} і R^{41} разом утворюють 3-7 членний моноциклічний циклоалкіл або 5-7 членний моноциклічний гетероциклоалкіл, де моноциклічний циклоалкіл або моноциклічний гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить галоген, -OH, -NH₂, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно;

R^{72} , R^{74} , R^{75} і R^{76} незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл і нижчий алкокси, де алкільний ланцюг нижчого алкілу і нижчий алкокси є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що заміщенням атома вуглецю, зв'язаного з -O- нижчого алкокси є фтор;

R^{67} вибирають з групи, яка включає водень, галоген, необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений нижчий алкеніл, необов'язково заміщений нижчий алкініл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)OR⁶⁸, -C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)NH₂, -NR⁶⁹C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)NH₂, -NR⁶⁹C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂NH₂, -NR⁶⁹S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)R⁶⁸ і -S(O)₂R⁶⁸;

один з замісників R^{60} і R^{61} представляє собою нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, або $-(CH_2)_0-2R^{70}$, а інший замісник R^{60} і R^{61} представляє собою водень або нижчий алкіл;

або R^{60} і R^{61} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений 5-7 членний гетероциклоалкіл або необов'язково заміщений 5- або 7-членний азотвмісний гетероарил;

R^{68} вибирають з групи, яка включає необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений нижчий алкеніл, за умови, однак, що коли R^{68} є необов'язково заміщеним нижчим алкенілом, жоден з алкенових атомів вуглецю не є приєднаним до атомів N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) або C(S) груп -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)OR⁶⁸, -C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)NH₂, -NR⁶⁹C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)NH₂, -NR⁶⁹C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂NH₂, -NR⁶⁹S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)R⁶⁸, або -S(O)₂R⁶⁸, необов'язково заміщений нижчий алкініл, за умови, однак, що коли R^{68} є необов'язково заміщеним нижчим алкінілом, жоден з алкінових атомів вуглецю не є приєднаним до атомів N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) або C(S) груп -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)OR⁶⁸, -C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)NH₂, -NR⁶⁹C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)NH₂, -NR⁶⁹C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂NH₂, -NR⁶⁹S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)R⁶⁸, або -S(O)₂R⁶⁸, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений арил і необов'язково заміщений гетероарил;

R^{69} представляє собою водень або необов'язково заміщений нижчий алкіл;

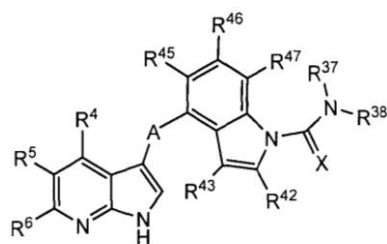
R^{70} вибирають з групи, яка включає необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений арил і необов'язково заміщений гетероарил; і

R^{82} представляє собою водень або нижчий алкіл.

У деяких втіленнях сполук Формули IIIg, A_1 є $-CR^{40}R^{41}$ - або $-C(O)$ -, переважно $-CH_2$ - або $-C(O)$ -.

У деяких втіленнях сполук Формули IIIg, A_1 є $-CR^{40}R^{41}$ - або $-C(O)$ -, переважно $-CH_2$ - або $-C(O)$ - і R^{67} вибирають з групи, яка включає водень, галоген, необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений нижчий алкеніл, необов'язково заміщений нижчий алкініл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, -CN, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂R⁶⁸, -S(O)R⁶⁸ і -S(O)₂R⁶⁸.

У деяких втіленнях, сполуки Формули III мають будову відповідно до наступної суб-генеричної структури Формули IIIh:

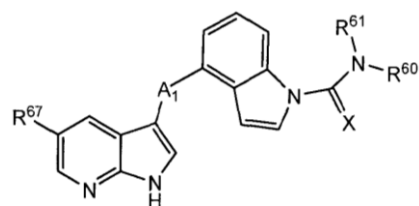


Формула IIIh

і включають всі солі, проліки, таутмери та ізомери, де A, X, R⁴, R⁵, R⁶, R³⁷, R³⁸, R⁴², R⁴³, R⁴⁵, R⁴⁶ і R⁴⁷ є такими, як визначено для Формули III.

У деяких втіленнях сполук Формули IIIh, R⁴ і R⁶ є воднем, A є -O-, -CR^aR^b-, -NR¹-, або -C(O)-, переважно -CH₂- або -C(O)- і R⁴², R⁴³, R⁴⁵, R⁴⁶ і R⁴⁷ незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкіл, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, крім того, де щонайменше один з, щонайменше два з, щонайменше три з, щонайменше чотири з, або переважно всі замісники R⁴², R⁴³, R⁴⁵, R⁴⁶ і R⁴⁷ є воднем.

У деяких втіленнях, сполуки Формули III мають будову відповідно до наступної суб-генеричної структури Формули IIIi:



Формула IIIi

і включають всі солі, проліки, таутмери та ізомери, де:

A₁ є -O-, -CR⁴⁰R⁴¹-, -C(O)- або -NR⁴⁸-;

X є O або S;

R⁴⁸ у кожному випадку представляє собою незалежно водень або нижчий алкіл;

R⁴⁰ і R⁴¹ незалежно вибирають з групи, яка містить водень, фтор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно; або R⁴⁰ і R⁴¹ разом утворюють 3-7 членний моноциклічний циклоалкіл або 5-7 членний моноциклічний гетероциклоалкіл, де моноциклічний циклоалкіл або моноциклічний гетероциклоалкіл є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить галоген, -OH, -NH₂, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно;

R⁶⁷ вибирають з групи, яка включає водень, галоген, необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений нижчий алкеніл, необо-

в'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -C(O)OH, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)OR⁶⁸, -C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)NH₂, -NR⁶⁹C(S)NH₂, -NR⁶⁹C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂NH₂, -NR⁶⁹S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)R⁶⁸ і -S(O)₂R⁶⁸,

один з замісників R⁶⁰ і R⁶¹ представляє собою нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, або -(CH₂)₀₋₂R⁷⁰, а інший замісник R⁶⁰ і R⁶¹ представляє собою водень або нижчий алкіл;

або R⁶⁰ і R⁶¹ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений 5-7 членний гетероциклоалкіл або необов'язково заміщений 5- або 7-членний азотвмісний гетероарил;

R⁶⁸ вибирають з групи, яка включає необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений нижчий алкеніл, за умови, однак, що коли R⁶⁸ є необов'язково заміщеним нижчим алкенілом, жоден з алкенових атомів вуглецю не є приєднаним до атомів N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) або C(S) груп -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)OR⁶⁸, -C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)NH₂, -NR⁶⁹C(S)NH₂, -NR⁶⁹C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂NH₂, -NR⁶⁹S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)R⁶⁸, або -S(O)₂R⁶⁸, необов'язково заміщений нижчий алкіл, за умови, однак, що коли R⁶⁸ є необов'язково заміщеним нижчим алкіном, жоден з алкінових атомів вуглецю не є приєднаним до атомів N, S, O, S(O), S(O)₂, C(O) або C(S) груп -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, -C(O)R⁶⁸, -C(S)R⁶⁸, -C(O)OR⁶⁸, -C(O)NR⁶⁹R⁶⁸, -C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)R⁶⁸, -NR⁶⁹C(S)R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂R⁶⁸, -NR⁶⁹C(O)NH₂, -NR⁶⁹C(S)NH₂, -NR⁶⁹C(S)NR⁶⁹R⁶⁸, -NR⁶⁹S(O)₂NH₂, -NR⁶⁹S(O)₂NR⁶⁹R⁶⁸, -S(O)R⁶⁸, або -S(O)₂R⁶⁸, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений арил і необов'язково заміщений гетероарил;

R⁶⁹ представляє собою водень або необов'язково заміщений нижчий алкіл; і

R⁷⁰ вибирають з групи, яка включає необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений арил і необов'язково заміщений гетероарил.

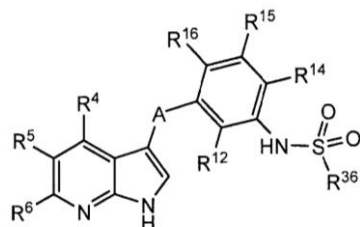
У деяких втіленнях сполук Формули IIIi, A₁ є -CR⁴⁰R⁴¹- або -C(O)-, переважно -CH₂- або -C(O)-.

У деяких втіленнях сполук Формули IIIi, A₁ є -CR⁴⁰R⁴¹- або -C(O)-, переважно -CH₂- або -C(O)- і R⁶⁷ вибирають з групи, яка включає водень, галоген, необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений нижчий алкеніл, необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, -CN, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁶⁸, -SR⁶⁸, -NR⁶⁹R⁶⁸, -

$C(O)R^{68}$, $-C(S)R^{68}$, $-C(O)NR^{69}R^{68}$, $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$, $-NR^{69}C(O)R^{68}$, $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$, $-S(O)R^{68}$ і $-S(O)_2R^{68}$.

У деяких втіленнях сполук Формули IIIi, A_1 є $-CR^{40}R^{41}$ або $-C(O)-$, переважно $-CH_2-$ або $-C(O)-$, більш переважно $-C(O)-$, R^{67} вибирають з групи, яка включає водень, галоген, нижчий алкіл, нижчий алкокси, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил і $NR^{21}R^{22}$, де R^{21} представляє собою водень або нижчий алкіл і R^{22} представляє собою водень, нижчий алкіл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил і де алкільний ланцюг R^{67} , R^{21} або R^{22} у випадку, коли він представляє собою нижчий алкіл, або алкільний ланцюг нижчого алкокси, є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, $-OH$, $-NH_2$, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкілтію, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, причому один з замісників R^{60} і R^{61} представляє собою нижчий алкіл або фторзаміщений нижчий алкіл, а інший замісник R^{60} і R^{61} представляє собою водень або нижчий алкіл. У деяких втіленнях, A_1 є $-C(O)-$, R^{67} є необов'язково заміщеним арил або необов'язково заміщений гетероарил, причому один з замісників R^{60} і R^{61} представляє собою нижчий алкіл або фторзаміщений нижчий алкіл, а інший замісник R^{60} і R^{61} представляє собою водень або нижчий алкіл.

У деяких втіленнях, сполуки Формули IIIj мають будову відповідно до наступної суб-генеричної структури Формули IIIj:



Формула IIIj

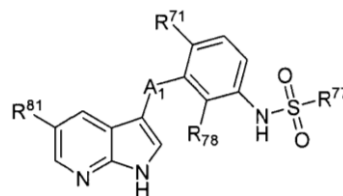
і включають всі солі, проліки, таутмери та ізомери, де A , R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , R^{14} , R^{15} , R^{16} і R^{36} є такими, як визначено для Формули III.

У деяких втіленнях сполук Формули IIIj, R^4 і R^6 є воднем, A є $-O-$, $-CR^aR^b$, $-NR^1$, або $-C(O)-$, переважно $-CH_2-$ або $-C(O)-$ і R^{12} , R^{14} , R^{15} і R^{16} незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл і нижчий алкокси, де алкільний ланцюг нижчого алкілу або нижчого алкокси є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, $-OH$, $-NH_2$, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтію, фторзаміщений нижчий алкілтію, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що заміщенням атома вуглецю, зв'язаного з $-O-$ нижчого алкокси є фтор, переважно де R^{14} і R^{15} є воднем, більш переважно де R^{12} є фтор, R^{16} представляє собою водень, фтор або хлор і R^{14} і R^{15} є воднем.

У деяких втіленнях сполук Формули IIIj, R^4 і R^6 є воднем, A є $-O-$, $-CR^aR^b$, $-NR^1$, або $-C(O)-$, пере-

важно $-CH_2-$ або $-C(O)-$, R^{12} , R^{14} , R^{15} і R^{16} незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл і нижчий алкокси, де алкільний ланцюг нижчого алкілу або нижчого алкокси є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, $-OH$, $-NH_2$, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтію, фторзаміщений нижчий алкілтію, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що заміщенням атома вуглецю, зв'язаного з $-O-$ нижчого алкокси є фтор, переважно якщо R^{14} і R^{15} є воднем, більш переважно якщо R^{12} є фтором, R^{16} представляє собою водень, фтор або хлор і R^{14} та R^{15} є воднем і R^{36} вибирають з групи, яка включає необов'язково заміщений C_{2-6} алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил і $-NR^{19}R^{20}$, де R^{19} і R^{20} є такими, як визначено для Формули III, крім того, де один з замісників R^{19} і R^{20} представляє собою водень або необов'язково заміщений нижчий алкіл, а інший замісник R^{19} і R^{20} вибирають з групи, яка включає водень, необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений арил і необов'язково заміщений гетероарил.

У деяких втіленнях, сполуки Формули III мають будову відповідно до наступної суб-генеричної структури Формули IIIk:



Формула IIIk

і включають всі солі, проліки, таутмери та ізомери,

де:

A_1 є $-O-$, $-CR^{40}R^{41}$, $-C(O)-$ або $-NR^{48}-$;

R^{81} вибирають з групи, яка включає водень, галоген, необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений нижчий алкеніл, необов'язково заміщений нижчий алкініл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-S(O)_2NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(S)NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-OR^{68}$, $-SR^{68}$, $-NR^{69}R^{68}$, $-C(O)R^{68}$, $-C(S)R^{68}$, $-C(O)OR^{68}$, $-C(O)NR^{69}R^{68}$, $-C(S)NR^{69}R^{68}$, $-S(O)_2NR^{69}R^{68}$, $-NR^{69}C(O)R^{68}$, $-NR^{69}C(S)R^{68}$, $-NR^{69}S(O)_2R^{68}$, $-NR^{69}C(O)NH_2$, $-NR^{69}C(O)NR^{69}R^{68}$, $-NR^{69}C(S)NH_2$, $-NR^{69}C(S)NR^{69}R^{68}$, $-NR^{69}S(O)_2NH_2$, $-NR^{69}S(O)_2NR^{69}R^{68}$, $-S(O)R^{68}$ і $-S(O)_2R^{68}$,

R^{71} і R^{78} незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, C_{1-3} алкіл і фторзаміщений C_{1-3} алкіл;

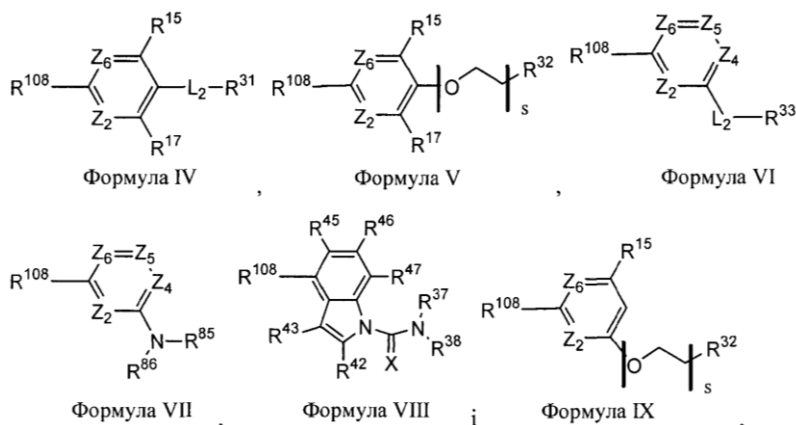
R^{79} і R^{80} є незалежно воднем або необов'язково заміщеним нижчим алкілом, або R^{79} і R^{80} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворю-

ють неонов'язково заміщений 5-7 членний гетероциклоалкіл.

У деяких втіленнях сполук Формули III, R^{81} вибирають з групи, яка включає водень, галоген, неонов'язково заміщений нижчий алкіл, неонов'язково заміщений нижчий алкеніл, неонов'язково заміщений нижчий алкініл, неонов'язково заміщений циклоалкіл, неонов'язково заміщений гетероциклоалкіл, неонов'язково заміщений арил, неонов'

в'язково заміщений гетероарил, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OR}^{68}$, $-\text{SR}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{68}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{68}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{69}\text{R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{C}(\text{O})\text{R}^{68}$, $-\text{NR}^{69}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{68}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{68}$ і $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{68}$.

В одному аспекті, даний винахід включає сполуки, корисні як проміжні сполуки при одержанні сполук Формули III. Ці сполуки мають будову, як представлено у Формулі IV, Формулі V, Формулі VI, Формулі VII, Формулі VIII і Формулі IX, а саме:



де:
 $Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, L_2, X, s, R^{15}, R^{17}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{37}, R^{38}, R^{42}, R^{43}, R^{45}, R^{46}$ і R^{47} є такими, як визначено для Формули III;

R^{108} вибирають з групи, яка включає $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{84}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ і $-\text{CH}_2\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{109}$;

R^{109} вибирають з групи, яка включає нижчий алкіл і арил;

R^{84} вибирають з групи, яка включає водень, нижчий алкокси, $-\text{OH}$ і $-\text{Cl}$;

R^{85} вибирають з групи, яка включає водень, азотзахисну групу, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{87}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{88}\text{R}^{89}$ і $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{88}\text{R}^{89}$;

R^{86} вибирають з групи, яка включає водень, нижчий алкіл і азотзахисну групу;

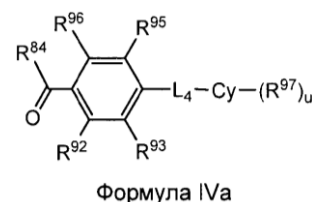
R^{87} вибирають з групи, яка включає неонов'язково заміщений нижчий алкіл, неонов'язково заміщений нижчий алкеніл, за умови, однак, що коли R^{87} є неонов'язково заміщеним нижчим алкенілом, жоден з алкенових атомів вуглецю не є приєднаним до атомів $\text{S}(\text{O})_2$, неонов'язково заміщений нижчий алкініл, за умови, однак, що коли R^{87} є неонов'язково заміщеним нижчим алкінілом, жоден з алкінових атомів вуглецю не є приєднаним до атомів $\text{S}(\text{O})_2$, неонов'язково заміщений циклоалкіл, неонов'язково заміщений гетероциклоалкіл, неонов'язково заміщений арил, неонов'язково заміщений гетероарил і $-\text{NR}^{90}\text{R}^{91}$; і

R^{88}, R^{89}, R^{90} і R^{91} незалежно вибирають з групи, яка містить водень, неонов'язково заміщений нижчий алкіл, неонов'язково заміщений циклоалкіл, неонов'язково заміщений гетероциклоалкіл, неонов'язково заміщений арил і неонов'язково заміщений гетероарил; або

R^{88} і R^{89} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють неонов'язково заміщений 5-7 членний гетероциклоалкіл або неонов'язково заміщений 5- або 7-членний азотвмісний гетероарил.

У деяких втіленнях сполук Формул IV, V, VI, VII, або VIII, R^{108} є $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{84}$, переважно коли R^{84} представляє собою водень. У деяких втіленнях сполук Формул IV, V, VI, VII, або VIII, Z_2 є N або CR^{12} , Z_4 є N або CR^{14} , Z_5 є N або CR^{15} і Z_6 є N або CR^{16} і $R^{12}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{42}, R^{43}, R^{45}, R^{46}$ і R^{47} незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси.

У деяких втіленнях, сполуки Формули IV мають будову відповідно до наступної суб-генеричної структури Формули IVa:



де:

R^{84} вибирають з групи, яка включає водень, нижчий алкокси, $-\text{OH}$ і $-\text{Cl}$;

R^{92}, R^{93}, R^{95} і R^{96} незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси;

L_4 вибирають з групи, яка включає $-\text{NR}^{48}$, $-\text{S}$, $-\text{O}$, $-\text{NR}^{48}\text{CH}(\text{R}^{49})$, $-\text{SCH}(\text{R}^{49})$, $-\text{OCH}(\text{R}^{49})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{48}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{48}$, $-\text{CH}(\text{R}^{49})\text{NR}^{48}$, $-\text{CH}(\text{R}^{49})\text{O}$, $-\text{CH}(\text{R}^{49})\text{S}$, $-\text{NR}^{48}\text{C}(\text{O})$ і $-\text{NR}^{48}\text{S}(\text{O})_2$;

Cy вибирають з групи, яка включає циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил;

R^{97} у кожному випадку незалежно вибирають з групи, яка містить $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OR}^{57}$, $-\text{SR}^{57}$, $-\text{NR}^{48}\text{R}^{57}$, $-\text{NR}^{48}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{57}$, $-\text{NR}^{48}\text{C}(\text{O})\text{R}^{57}$ і $-\text{NR}^{48}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{57}$.

$\text{NR}^{48}\text{C}(\text{O})\text{R}^{57}$, $-\text{NR}^{48}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{57}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{57}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{57}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{57}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{48}\text{R}^{57}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{48}\text{R}^{57}$, галоген, нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, які представляють собою замісник R^{97} , або як замісники нижчого алкілу, є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OR}^{58}$, $-\text{SR}^{58}$, $-\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$, $-\text{NR}^{48}\text{C}(\text{O})\text{R}^{58}$, $-\text{NR}^{48}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{58}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{58}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{58}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{58}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл і циклоалкіламіно;

R^{49} вибирають з групи, яка включає водень, нижчий алкіл і фторзаміщений нижчий алкіл;

R^{57} вибирають з групи, яка включає нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, за умови, однак, що будь-яким заміщенням атома вуглецю, приєднаного до O, S, або N груп $-\text{OR}^{57}$, $-\text{SR}^{57}$, $-\text{NR}^{48}\text{R}^{57}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{57}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{48}\text{R}^{57}$, або $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{48}\text{R}^{57}$ є фтор, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, які представляють собою замісник R^{57} або як замісники нижчого алкілу, є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OR}^{58}$, $-\text{SR}^{58}$, $-\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$, $-\text{NR}^{48}\text{C}(\text{O})\text{R}^{58}$, $-\text{NR}^{48}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{58}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{58}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{58}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{58}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл і циклоалкіламіно; і

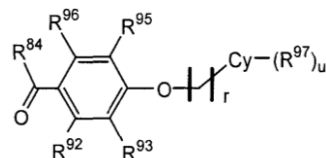
R^{58} у кожному випадку незалежно вибирають з групи, яка містить нижчий алкіл, гетероциклоалкіл і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що будь-яким заміщенням атома вуглецю, приєднаного до O, S, або N груп $-\text{OR}^{58}$, $-\text{SR}^{58}$, $-\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{58}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$, або $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$ є фтор;

R^{48} у кожному випадку представляє собою незалежно водень або нижчий алкіл; і $i \in 0, 1, 2$, або 3.

У деяких втіленнях сполук Формули IVa, щонайменше два з замісників R^{92} , R^{93} , R^{95} і R^{96} є воднем. У деяких втіленнях, щонайменше два з замісників R^{92} , R^{93} , R^{95} і R^{96} є воднем, L_4 є $-\text{NR}^{48}\text{CH}(\text{R}^{49})-$, $-\text{SCH}(\text{R}^{49})-$, або $-\text{OCH}(\text{R}^{49})-$, переважно L_4 є -

OCH_2- , Су представляє собою арил або гетероарил і кожен R^{97} незалежно вибирають з групи, що містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси.

У деяких втіленнях, сполуки Формули IV мають будову відповідно до наступної суб-генеричної структури Формули IVb:

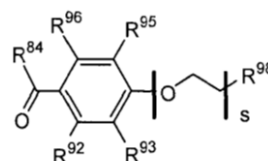


Формула IVb

де R^{84} , R^{92} , R^{93} , R^{95} , R^{96} , R^{97} , Cy і u є такими, як визначено для Формули IVa і $r \in 0, 1$ або 2.

У деяких втіленнях сполук Формули IVb, щонайменше два з замісників R^{92} , R^{93} , R^{95} і R^{96} є воднем. У деяких втіленнях, щонайменше два з замісників R^{92} , R^{93} , R^{95} і R^{96} є воднем, Су представляє собою арил або гетероарил і кожен R^{97} незалежно вибирають з групи, що містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси.

У деяких втіленнях, сполуки Формули V мають будову відповідно до наступної суб-генеричної структури Формули Va:



Формула Va

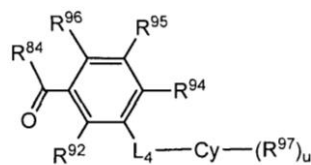
де:

R^{84} вибирають з групи, яка включає водень, нижчий алкокси, $-\text{OH}$ і $-\text{Cl}$;

R^{92} , R^{93} , R^{95} і R^{96} незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси;

R^{98} вибирають з групи, яка включає водень, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси; і $s \in 0, 1$, або 2;

У деяких втіленнях, сполуки Формули VI мають будову відповідно до наступної суб-генеричної структури Формули VIa:



Формула VIa

де:

R^{84} вибирають з групи, яка включає водень, нижчий алкокси, $-\text{OH}$ і $-\text{Cl}$;

R^{92} , R^{94} , R^{95} і R^{96} незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси;

L_4 вибирають з групи, яка включає $-\text{NR}^{48}$, $-\text{S}-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{48}\text{CH}(\text{R}^{49})-$, $-\text{SCH}(\text{R}^{49})-$, $-\text{OCH}(\text{R}^{49})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{48}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{48}$, $-\text{CH}(\text{R}^{49})\text{NR}^{48}$, $-\text{CH}(\text{R}^{49})\text{O}-$, $-\text{CH}(\text{R}^{49})\text{S}-$, $-\text{NR}^{48}\text{C}(\text{O})-$ і $-\text{NR}^{48}\text{S}(\text{O})_2-$;

Су вибирають з групи, яка включає циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил;

R^{97} у кожному випадку незалежно вибирають з групи, яка містить $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OR}^{57}$, $-\text{SR}^{57}$, $-\text{NR}^{48}\text{R}^{57}$, $-\text{NR}^{48}\text{C}(\text{O})\text{R}^{57}$, $-\text{NR}^{48}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{57}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{57}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{57}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{57}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{48}\text{R}^{57}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{48}\text{R}^{57}$, галоген, нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, які представляють собою замісник R^{97} , або як замісники нижчого алкілу, є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OR}^{58}$, $-\text{SR}^{58}$, $-\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$, $-\text{NR}^{48}\text{C}(\text{O})\text{R}^{58}$, $-\text{NR}^{48}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{58}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{58}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{58}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{58}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл і циклоалкіламіно;

R^{49} вибирають з групи, яка включає водень, нижчий алкіл і фторзаміщений нижчий алкіл;

R^{57} вибирають з групи, яка включає нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, за умови, однак, що будь-яким заміщенням атома вуглецю, приєднаного до O, S, або N груп $-\text{OR}^{57}$, $-\text{SR}^{57}$, $-\text{NR}^{48}\text{R}^{57}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{57}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{48}\text{R}^{57}$, або $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{48}\text{R}^{57}$ є фтор, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, які представляють собою замісник R^{57} або як замісники нижчого алкілу, є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OR}^{58}$, $-\text{SR}^{58}$, $-\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$, $-\text{NR}^{48}\text{C}(\text{O})\text{R}^{58}$, $-\text{NR}^{48}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{58}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{58}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{58}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{58}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл і циклоалкіламіно;

R^{58} у кожному випадку незалежно вибирають з групи, яка містить нижчий алкіл, гетероциклоалкіл і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить фтор, нижчий

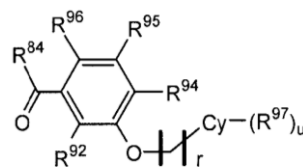
алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що будь-яким заміщенням атома вуглецю, приєднаного до O, S, або N груп $-\text{OR}^{58}$, $-\text{SR}^{58}$, $-\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{58}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$, або $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{48}\text{R}^{58}$ є фтор;

R^{48} у кожному випадку представляє собою незалежно водень або нижчий алкіл; і

u є 0, 1, 2 або 3.

У деяких втіленнях сполук Формули VIa, що найменше два з замісників R^{92} , R^{94} , R^{95} і R^{96} є воднем. У деяких втіленнях, що найменше два з замісників R^{92} , R^{94} , R^{95} і R^{96} є воднем, L_4 є $-\text{NR}^{48}\text{CH}(\text{R}^{49})-$, $-\text{SCH}(\text{R}^{49})-$, або $-\text{OCH}(\text{R}^{49})-$, переважно L_4 є $-\text{OCH}_2-$. Су представляє собою арил або гетероарил і кожен R^{97} незалежно вибирають з групи, що містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси.

У деяких втіленнях, сполуки Формули VI мають будову відповідно до наступної суб-генеричної структури Формули VIb:

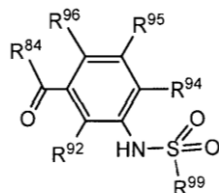


Формула VIb

де R^{84} , R^{92} , R^{94} , R^{95} , R^{96} , R^{97} , Cy і u є такими, як визначено для Формули VIa і r є 0, 1 або 2.

У деяких втіленнях сполук Формули VIb, що найменше два з замісників R^{92} , R^{94} , R^{95} і R^{96} є воднем. У деяких втіленнях, що найменше два з замісників R^{92} , R^{94} , R^{95} і R^{96} є воднем, Су представляє собою арил або гетероарил і кожен R^{97} незалежно вибирають з групи, що містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси.

У деяких втіленнях, сполуки Формули VII мають будову відповідно до наступної суб-генеричної структури Формули VIIa:



Формула VIIa

де:

R^{84} вибирають з групи, яка включає водень, нижчий алкокси, $-\text{OH}$ і $-\text{Cl}$;

R^{92} , R^{94} , R^{95} і R^{96} незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси;

R^{99} вибирають з групи, яка включає необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково замі-

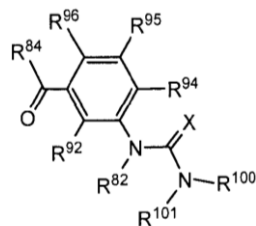
щений арил, неонов'язково заміщений гетероарил і $-NR^{79}R^{80}$; і

R^{79} і R^{80} є незалежно воднем або неонов'язково заміщеним нижчий алкілом, або R^{79} і R^{80} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють неонов'язково заміщений 5-7 членний гетероциклоалкіл.

У деяких втіленнях сполук Формули VIIa, один з замісників R^{92} і R^{96} вибирають з групи, яка включає водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси, а інший замісник R^{92} і R^{96} вибирають з групи, яка включає галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси; у наступних втіленнях, один з замісників R^{92} і R^{96} представляє собою водень, фтор або хлор, а інший замісник R^{92} і R^{96} є фтором або хлором; у наступних втіленнях, R^{92} є фтором і R^{96} представляє собою водень, фтор, або хлор; у наступних втіленнях, R^{92} і R^{96} обидва є фтором.

У деяких втіленнях сполук Формули VIIa, R^{94} і R^{95} є воднем; у наступних втіленнях, один з замісників R^{92} і R^{96} вибирають з групи, яка включає водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси, а інший замісник R^{92} і R^{96} вибирають з групи, яка включає галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси; у наступних втіленнях, один з замісників R^{92} і R^{96} вибирають з водню, фтору або хлору, а інший замісник R^{92} і R^{96} вибирають з фтору або хлору; у наступних втіленнях, R^{92} є фтором і R^{96} вибирають з водню, фтору або хлору; у наступних втіленнях, R^{92} і R^{96} обидва є фтором.

У деяких втіленнях, сполуки Формули VII мають будову відповідно до наступної суб-генеричної структури Формули VIIb:



Формула VIIb

де:

$X \in O$ або S ;

R^{84} вибирають з групи, яка включає водень, нижчий алкокси, $-OH$ і $-Cl$;
 R^{92} , R^{94} , R^{95} і R^{96} незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси;

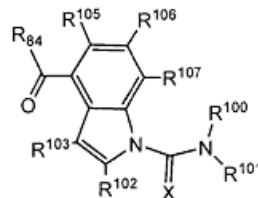
R^{82} представляє собою водень або нижчий алкіл; один з замісників R^{100} і R^{101} представляє собою нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, або $-(CH_2)_{0-2}R^{70}$, а інший замісник R^{100} і R^{101} представляє собою водень або нижчий алкіл; або

R^{100} і R^{101} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють неонов'язково заміщений 5-7 членний гетероциклоалкіл або неонов'язково заміщений 5- або 7-членний азотвмісний гетероарил; і

R^{70} вибирають з групи, яка включає неонов'язково заміщений циклоалкіл, неонов'язково заміщений гетероциклоалкіл, неонов'язково заміщений арил і неонов'язково заміщений гетероарил.

У деяких втіленнях сполук Формули VIIb, щонайменше два з замісників R^{92} , R^{94} , R^{95} і R^{96} є воднем. У деяких втіленнях, щонайменше два з замісників R^{92} , R^{94} , R^{95} і R^{96} є воднем і R^{70} представляє собою арил або гетероарил, де арил і гетероарил є неонов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси.

У деяких втіленнях, сполуки Формули VIII мають будову відповідно до наступної суб-генеричної структури Формули VIIIa:



Формула VIIIa

де:

$X \in O$ або S ;

R^{84} вибирають з групи, яка включає водень, нижчий алкокси, $-OH$ і $-Cl$;

R^{102} , R^{103} , R^{105} , R^{106} і R^{107} незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фтор заміщений нижчий алкокси;

один з замісників R^{100} і R^{101} представляє собою нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, або $-(CH_2)_{0-2}R^{70}$, а інший замісник R^{100} і R^{101} представляє собою водень або нижчий алкіл;

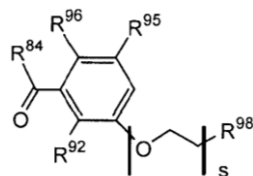
або R^{100} і R^{101} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють неонов'язково заміщений 5-7 членний гетероциклоалкіл або неонов'язково заміщений 5- або 7-членний азотвмісний гетероарил; і

R^{70} вибирають з групи, яка включає неонов'язково заміщений циклоалкіл, неонов'язково заміщений гетероциклоалкіл, неонов'язково заміщений арил і неонов'язково заміщений гетероарил.

У деяких втіленнях сполук Формули VIIIa, щонайменше два, також щонайменше три, також щонайменше чотири, або всі з замісників R^{102} , R^{103} , R^{105} , R^{106} і R^{107} є воднем. У деяких втіленнях, щонайменше два, також щонайменше три, також щонайменше чотири, або всі замісники R^{102} , R^{103} , R^{105} , R^{106} і R^{107} є воднем і R^{70} представляє собою арил або гетероарил, де арил і гетероарил є неонов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, які вибирають з групи, що містить галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий

алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси.

У деяких втіленнях, сполуки Формули IX мають будову відповідно до наступної суб-генеричної структури Формули IXa:



Формула IXa

де:

R^{84} вибирають з групи, яка включає водень, нижчий алкокси, -OH і -Cl;

R^{92} , R^{95} і R^{96} незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси;

R^{98} вибирають з групи, яка включає водень, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси і фторзаміщений нижчий алкокси; і

$s \in 0, 1$, або 2 .

У деяких втіленнях будь-якого з наведених вище втілень сполук Формул IVa, IVb, Va, VIa, VIb, VIIa, VIIb, VIIIa, або IXa, R^{84} представляє собою водень.

У деяких втіленнях наведених вище структур, виключенням є сполуки, в яких N (окрім випадків, коли N є кільцевим атомом гетероарилу), O, або S зв'язаний з атомом вуглецю, також приєднаним до N (окрім випадків, коли N є кільцевим атомом гетероарилу), O, або S; або де N (окрім випадків, коли N є кільцевим атомом гетероарилу), O, C(S), C(O), або S(O)_n (n ∈ 0-2) зв'язаний з алкеновим атомом вуглецю алкєнільної групи або зв'язаний з алкіновим атомом вуглецю алкінільної групи; відповідно, у деяких втіленнях виключеними з даного винаходу є сполуки, що включають наступні зв'язувальні групи: -NR-CH₂-NR-, -O-CH₂-NR-, -S-CH₂-NR-, -NR-CH₂-O-, -O-CH₂-O-, -S-CH₂-O-, -NR-CH₂-S-, -O-CH₂-S-, -S-CH₂-S-, -NR-CH=CH-, -CH=CH-NR-, -NR-C≡C-, -C≡C-NR-, -O-CH=CH-, -CH=CH-O-, -O-C≡C-, -C≡C-O-, -S(O)₀₋₂-CH=CH-, -CH=CH-S(O)₀₋₂-, -S(O)₀₋₂-C≡C-, -C≡C-S(O)₀₋₂-, -C(O)-CH=CH-, -CH=CH-C(O)-, -C≡C-C(O)-, або -C(O)-C≡C-, -C(S)-CH=CH-, -CH=CH-C(S)-, -C≡C-C(S)-, або -C(S)-C≡C-.

Для всіх сполук винаходу, наведених тут, опис сполуки або групи сполук включає фармацевтично прийнятні солі такої сполуки або групи сполук, проліки і всі стереоізомери, якщо чітко не зазначено інше. Щодо сполук Формули III, під цим визначенням також маються на увазі сполуки Формул IIIa-IIIq і всі їх суб-втілення.

В одному аспекті, винахід забезпечує способи лікування опосередкованого протеїнкіназою захворювання або стану у тварин, де спосіб включає призначення суб'єкту ефективної кількості сполуки Формули III. Терміни "лікування", "терапія", і подібні до них, відповідають призначенню матеріалу, наприклад, сполуки Формули III, призначеній у

кількості ефективній для попередження, полегшення або покращення одного або декількох симптомів захворювання, і/або для пролонгування виживання суб'єктів, яких лікують. Термін "протеїнкіназоопосередковане захворювання або стан" стосується захворювання або стану, в якому біологічна функція протеїнкінази впливає і/або лікує захворювання або стан, і/або в якому модулювання активності протеїнкінази змінює розвиток, наприклад і/або симптоми такого захворювання або стану. Протеїнкіназоопосередковане захворювання або стан включає захворювання або стан, для якого інгібування протеїнкінази забезпечує терапевтичну користь, наприклад, де лікування із використанням інгібіторів протеїнкінази, включаючи сполуки описані тут, забезпечує терапевтичну користь суб'єктові, що страждає від, або має ризик захворювання або стану. В одному аспекті, спосіб включає призначення суб'єкту ефективної кількості сполуки Формули III у комбінації з одним або більшою кількістю інших терапевтичних підходів до лікування згаданого захворювання або стану.

В одному аспекті, винахід забезпечує способи лікування захворювання або стану у тварин, опосередкованого Raf-протеїнкіназою, де спосіб включає призначення суб'єкту ефективної кількості сполуки Формули III. Терміни "Захворювання або стан, опосередкований Raf-протеїнкіназою", "Raf-опосередковане захворювання або стан", і подібні відповідають захворюванню або стану, в якому біологічна функція Raf-кінази, включаючи будь-які її мутації, впливає на розвиток і/або протікання захворювання або стану, і/або в якому модулювання активності Raf-протеїнкінази змінює розвиток, протікання, і/або симптоми захворювання або стану. Raf-протеїнкіназа включає, але не обмежується наступними: B-Raf, мутації B-Raf, c-Raf-1 і мутації c-Raf-1. У деяких втіленнях, Raf-протеїнкіназа є V600E мутацією B-Raf. У наступних втіленнях, захворювання або стан представляє собою рак, який піддається лікуванню інгібітором V600E мутанта B-Raf. Захворювання або стан, опосередкований Raf-протеїнкіназою включає захворювання або стан при якому інгібування Raf забезпечує терапевтичну користь, наприклад при лікуванні інгібіторами Raf, включаючи описані тут сполуки, забезпечує терапевтичну користь суб'єкту, який потерпає від або має ризик виникнення такого захворювання або стану. В одному аспекті, спосіб включає призначення суб'єкту ефективної кількості сполуки Формули III у комбінації з одним або більшою кількістю інших терапевтичних підходів до лікування згаданого захворювання або стану.

В одному аспекті, винахід забезпечує способи лікування захворювання або стан у тварин, опосередковані Fms-протеїнкіназою, де спосіб включає призначення суб'єкту ефективної кількості сполуки Формули III. Терміни "захворювання або стан, опосередкований Fms-протеїнкіназою", "Fms опосередковане захворювання або стан", і подібні відповідають захворюванню або стану, в якому біологічна функція Fms протеїнкінази, включаючи будь-які її мутації, впливає на розвиток і/або протікання захворювання або стану, і/або в якому модулювання активності Fms змінює розвиток, проті-

кання, і/або симптоми захворювання або стану. Fms-опосередковане захворювання або стан включає захворювання або стан при якому інгібування Fms забезпечує терапевтичну користь, наприклад при лікуванні інгібіторами Fms, включаючи описані тут сполуки, забезпечує терапевтичну користь суб'єкту, який потерпає від, або має ризик виникнення захворювання або стану. В одному аспекті, спосіб включає призначення суб'єкту ефективної кількості сполуки Формули III у комбінації з одним або більшою кількістю інших терапевтичних підходів до лікування згаданого захворювання або стану.

В одному аспекті, винахід забезпечує способи лікування захворювання або стан у тварин, опосередковані Kit-протеїнкіназою, де спосіб включає призначення суб'єкту ефективної кількості сполуки Формули III. Терміни "Kit опосередковане захворювання або стан", "захворювання або стан, опосередковані Kit-протеїнкіназою", і подібні відповідають захворюванню або стану, в якому біологічна функція Kit-протеїнкінази, включаючи будь-які її мутації, впливає на розвиток і/або протікання захворювання або стану, і/або в якому модулювання активності Kit змінює розвиток, протікання, і/або симптоми захворювання або стану. Kit опосередковане захворювання або стан включає захворювання або стан при якому інгібування Kit забезпечує терапевтичну користь, наприклад при лікуванні інгібіторами Kit, включаючи описані тут сполуки, забезпечує терапевтичну користь суб'єкту, який потерпає від або має ризик виникнення захворювання або стану. В одному аспекті, спосіб включає призначення суб'єкту ефективної кількості сполуки Формули III у комбінації з одним або більшою кількістю інших терапевтичних підходів до лікування згаданого захворювання або стану.

В одному аспекті, винахід забезпечує способи лікування захворювання або стан у тварин, опосередковані Jnk-протеїнкіназою, де спосіб включає призначення суб'єкту ефективної кількості сполуки Формули III. Терміни "Jnk опосередковане захворювання або стан", "захворювання або стан, опосередковані Jnk-протеїнкіназою", і подібні відповідають захворюванню або стану, в якому біологічна функція Jnk-кінази, наприклад Jnk1, Jnk2, Jnk3, або будь-які її мутації, впливає на розвиток і/або протікання захворювання або стану, і/або в якому модулювання активності Jnk-кінази змінює розвиток, протікання, і/або симптоми захворювання або стану. Jnk опосередковане захворювання або стан включає захворювання або стан, при якому Jnk інгібування забезпечує терапевтичну користь, наприклад при лікуванні інгібіторами Jnk, включаючи описані тут сполуки, забезпечує терапевтичну користь суб'єкту, який потерпає від або має ризик виникнення захворювання або стану. В одному аспекті, спосіб включає призначення суб'єкту ефективної кількості сполуки Формули III у комбінації з одним або більшою кількістю інших терапевтичних підходів до лікування згаданого захворювання або стану. Jnk-протеїнкіназа включає, але не обмежується наступними: Jnk1, Jnk2, або Jnk3.

У деяких втіленнях, сполука винаходу має значення IC_{50} менше ніж 500 нМ, менше ніж 100 нМ, менше ніж 50 нМ, менше ніж 20 нМ, менше ніж 10 нМ, менше ніж 5 нМ, або менше ніж 1 нМ як це визначено у загальноприйнятому аналізі визначення активності кіназ.

10 нМ, менше ніж 5 нМ, або менше ніж 1 нМ як це визначено у загальноприйнятому аналізі визначення активності кіназ. У деяких втіленнях, сполука Формули III матиме значення IC_{50} менше ніж 500 нМ, менше ніж 100 нМ, менше ніж 50 нМ, менше ніж 20 нМ, менше ніж 10 нМ, менше ніж 5 нМ, або менше ніж 1 нМ порівняно з щонайменше однією кіназою, яку вибирають з групи, що містить B-Raf, c-Raf-1, Fms, Jnk1, Jnk2, Jnk3 і Kit і будь-які їх мутації. У деяких втіленнях, сполука Формули III матиме значення IC_{50} менше ніж 500 нМ, менше ніж 100 нМ, менше ніж 50 нМ, менше ніж 20 нМ, менше ніж 10 нМ, менше ніж 5 нМ, або менше ніж 1 нМ порівняно з щонайменше однією кіназою, яку вибирають з групи, що містить B-Raf, V600E мутант B-Raf, c-Raf-1, Fms, Jnk1, Jnk2, Jnk3 і Kit, переважно B-Raf, V600E мутант B-Raf або c-Raf-1.

У деяких втіленнях, сполука Формули III є інгібітором Raf-кінази і має значення IC_{50} менше ніж 500 нМ, менше ніж 100 нМ, менше ніж 50 нМ, менше ніж 20 нМ, менше ніж 10 нМ, менше ніж 5 нМ, або менше ніж 1 нМ як це визначено у загальноприйнятому аналізі визначення активності Raf-кінази. У деяких втіленнях, сполука Формули III матиме значення IC_{50} менше ніж 500 нМ, менше ніж 100 нМ, менше ніж 50 нМ, менше ніж 20 нМ, менше ніж 10 нМ, менше ніж 5 нМ, або менше ніж 1 нМ порівняно з B-Raf, c-Raf-1, або V600E мутантом B-Raf. У деяких втіленнях, сполука Формули III буде селективно інгібувати одну Raf-кіназу порівняно з однією або більшою кількістю інших Raf-кіназ. У деяких втіленнях, сполука Формули III буде селективно інгібувати мутацію Raf-кінази порівняно з кіназою дикого типу, наприклад B-Raf V600E порівняно з B-Raf дикого типу.

У деяких втіленнях, сполука Формули III є інгібітором Fms-кінази і має значення IC_{50} менше ніж 500 нМ, менше ніж 100 нМ, менше ніж 50 нМ, менше ніж 20 нМ, менше ніж 10 нМ, менше ніж 5 нМ, або менше ніж 1 нМ як це визначено у загальноприйнятому аналізі визначення активності Fms-кінази. У деяких втіленнях, сполука Формули III буде селективно інгібувати Fms-кіназу порівняно з Kit-кіназою.

У деяких втіленнях, сполука Формули III є інгібітором Kit-кінази і має значення IC_{50} менше ніж 500 нМ, менше ніж 100 нМ, менше ніж 50 нМ, менше ніж 20 нМ, менше ніж 10 нМ, менше ніж 5 нМ, або менше ніж 1 нМ як це визначено у загальноприйнятому аналізі визначення активності Kit-кінази.

У деяких втіленнях, сполука Формули III є інгібітором Jnk-кінази і має значення IC_{50} менше ніж 500 нМ, менше ніж 100 нМ, менше ніж 50 нМ, менше ніж 20 нМ, менше ніж 10 нМ, менше ніж 5 нМ, або менше ніж 1 нМ як це визначено у загальноприйнятому аналізі визначення активності Jnk-кінази. У деяких втіленнях, сполука Формули III є інгібітором Jnk1-кінази і має значення IC_{50} менше ніж 500 нМ, менше ніж 100 нМ, менше ніж 50 нМ, менше ніж 20 нМ, менше ніж 10 нМ, менше ніж 5 нМ, або менше ніж 1 нМ як це визначено у загальноприйнятому аналізі визначення активності Jnk1-кінази. У деяких втіленнях, сполука Формули III є інгібітором Jnk2-кінази і має значення IC_{50} менше

ніж 500 нМ, менше ніж 100 нМ, менше ніж 50 нМ, менше ніж 20 нМ, менше ніж 10 нМ, менше ніж 5 нМ, або менше ніж 1 нМ як це визначено у загальноприйнятому аналізі визначення активності Jnk2-кінази. У деяких втіленнях, сполука Формули III є інгібітором Jnk3-кінази і має значення IC_{50} менше ніж 500 нМ, менше ніж 100 нМ, менше ніж 50 нМ, менше ніж 20 нМ, менше ніж 10 нМ, менше ніж 5 нМ, або менше ніж 1 нМ як це визначено у загальноприйнятому аналізі визначення активності Jnk3-кінази. У деяких втіленнях, сполука Формули III буде селективно інгібувати одну Jnk-кіназу порівняно з однією або більшою кількістю інших Jnk-кіназ, наприклад, селективно інгібувати Jnk1 порівняно з Jnk2 і/або Jnk3, селективно інгібувати Jnk2 порівняно з Jnk3 і/або Jnk1, або селективно інгібувати Jnk3 порівняно з Jnk1 і/або Jnk 2.

Відповідно до будь-якого з наведених вище втілень, сполука винаходу інгібуватиме активність мутованих кіназ, включаючи, але не обмежуючись мутаціями, пов'язаними з хворобливим станом, таким як рак. Наприклад, V600E мутант B-Raf присутній у великій кількості при деяких видах раку, таких як меланома і сполуки винаходу інгібуватимуть кіназу активність цього мутанта.

Відповідно до будь-якого з наведених вище втілень, сполука винаходу може селективно інгібувати одну кіназу порівняно з однією або більшою кількістю інших кіназ, де переважно інгібування є селективним порівняно з будь-якою іншою кіназою, або кіназою описаною тут, або іншими кіназами. У деяких втіленнях, сполука може селективно інгібувати дію мутації кінази порівняно з кіназою дикого типу, наприклад V600E B-Raf порівняно з B-Raf дикого типу. У деяких втіленнях, сполука може селективно інгібувати Fms порівняно з Kit. Селективне інгібування однієї кінази порівняно з іншою є таким, що значення IC_{50} для однієї кінази може бути щонайменше приблизно у 2-рази, також у 5-разів, також у 10-разів, також у 20-разів, також у 50-разів, або щонайменше близько 100-разів меншим ніж IC_{50} для будь-якої іншої кінази, як це визначено у загальноприйнятому аналізі визначення активності кіназ.

В іншому аспекті, винахід забезпечує способи лікування опосередкованого протеїнкіназою захворювання або стану у тварин, де спосіб включає призначення суб'єкту ефективної кількості композиції, яка містить сполуку Формули III.

В одному аспекті, винахід забезпечує способи лікування захворювання або стану, опосередкованого протеїнкіназою, яку вибирають з групи, що містить B-Raf, c-Raf-1, Fms, Jnk1, Jnk2, Jnk3 і Kit і будь-які їх мутації, шляхом призначення суб'єкту ефективної кількості композиції, яка містить сполуку Формули III.

В одному аспекті, винахід забезпечує способи лікування захворювання або стану, опосередкованого B-Raf, c-Raf-1, або V600E B-Raf, шляхом призначення суб'єкту ефективної кількості композиції, яка містить сполуку Формули III. В одному аспекті, винахід забезпечує способи лікування захворювання або стану, опосередкованого B-Raf, c-Raf-1, або V600E B-Raf шляхом призначення суб'єкту ефективної кількості композиції, яка містить сполу-

ку Формули III у комбінації з одним або більшою кількістю інших терапевтичних підходів до лікування згаданого захворювання або стану. В одному аспекті, винахід забезпечує способи лікування раку, опосередкованого V600E мутант B-Raf шляхом призначення суб'єкту ефективної кількості композиції, яка містить сполуку Формули III у комбінації з одним або більшою кількістю придатних терапевтичних підходів до лікування раку, таких як застосування одного або більшої кількості хемотерапевтичних засобів.

В іншому аспекті, винахід забезпечує спосіб лікування або профілактики захворювання або стану у ссавця, шляхом призначення згаданому ссавцеві терапевтично ефективної кількості сполуки Формули III, проліків такої сполуки, або фармацевтично прийнятної солі такої сполуки або проліків. Сполука може призначатися окремо або у складі композиції. В іншому аспекті, винахід забезпечує спосіб лікування або профілактики захворювання або стану у ссавця, шляхом призначення згаданому ссавцеві терапевтично ефективної кількості сполуки Формули III, проліків такої сполуки, або фармацевтично прийнятної солі такої сполуки або проліків у комбінації з одним або більшою кількістю інших терапевтичних підходів до лікування згаданого захворювання або стану.

В іншому аспекті, винахід забезпечує композиції, які включають терапевтично ефективну кількість сполуки Формули III і і принаймні один фармацевтично прийнятний носій, експіцієнт і/або розріджувач. Композиція може включати ряд різних фармакологічно активних сполук, які можуть представляти собою ряд сполук Формули III.

В залежному аспекті, винахід забезпечує набір, що включає композицію як тут описано. У деяких втіленнях, композиція є запакованою, наприклад, у пляшечку, колбочку, яка також може бути запакованою, наприклад, в коробку, конверт або пакет; композиція є схваленою Управлінням по санітарному нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів Сполучених Штатів Америки або аналогічною регулюючою агенцією для введення ссавцеві, наприклад, людині, для лікування опосередкованого протеїнкіназою захворювання або стану; набір винаходу включає друковану інструкцію по використанню і/або інше показання, що композиція є придатною або пристосованою для введення ссавцю, наприклад, людині, для лікування опосередкованого протеїнкіназою захворювання або стану; і композиція є упакованою в одиничну дозу або окрему дозовану форму, наприклад, окремі пігулки, капсули або їм подібні.

В аспектах, які стосуються лікування або профілактики захворювання або стану сполуками Формули III, захворювання або стан, не обмежуючись наведеними, вибирають, наприклад, з групи, що містить неврологічні захворювання, такі як ішемічний інсульт, цереброваскулярна ішемія, судинна деменція, травма голови, травма спинного мозку, хвороба Альцгеймера (AD), хвороба Паркінсона, аміотрофний латеральний склероз, деменція, стареча хорея і хвороба Гантінгтона; неопластичні захворювання і пов'язані з ними ускладнення, включаючи такі як гіпоксія, викликана проведенням

хіміотерапевтичного лікування, кишково-шлункові стромальні пухлини (GIST), пухлини простати, пухлини тучних клітин (включаючи пухлини тучних клітин у собак), гостра мієлоїдна лейкемія, гостра лімфоцитарна лейкемія, хронічна мієлоїдна лейкемія, множинна мієлома, меланома, мастоцитоз, гліоми, гліобластома, астроцистома, нейробластома, саркоми (наприклад саркоми нейроектодермального походження), карциноми (наприклад легені, грудей, підшлункової залози, нирки, статевих шляхів у жінок, карцинома на місці), лімфома (наприклад гістіоцитарна лімфома), нейрофіброматоз (включаючи неоплазію клітин Шванна), мієлодисплазійний синдром, лейкемія, ангіогенез пухлини і рак щитовидної залози, печінки, кісток, шкіри, мозку, підшлункової залози, легені (наприклад дрібноклітинний рак легені), грудей, ободової кишки, простати, яєчка і яєчника; біль невропатичного або запального походження, включаючи гострий біль, хронічний біль і мігрень; серцево-судинні захворювання включаючи такі як серцева недостатність, гіпертрофія серця, тромбоз (наприклад синдроми тромботичної мікроангіопатії), атеросклероз, реперфузійне пошкодження і ішемія (наприклад цереброваскулярна ішемія, ішемія печінки); запалення включаючи, але не обмежуючись такими як полікістозне захворювання нирок (PKD), вікова макулярна дегенерація, ревматоїдний артрит, алергічний риніт, запальне захворювання кишечника (IBD), виразковий коліт, хвороба Крона, системний червоний вовчак, синдром Шегрена, гранульоматоз Вегенера, псоріаз, склеродерма, хронічний тиреоїдит, хвороба Граве, астенічний бульбарний параліч, множинний склероз, остеоартрит, ендометіроз, рубцювання, рестеноз судин, фіброзні розлади, гіперезинофілія, запалення ЦНС, панкреатит, нефрит, атонічний дерматит і гепатит; імунодефіцитні захворювання, відторгнення органів після трансплантації, хвороба «трансплантат проти хазяїна»; захворювання нирок або простати, включаючи такі як діабетична нефропатія, склероз нирок, гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит, люпус-нефрит, гіперплазія простати, хронічна ниркова недостатність, тубулярний некроз, пов'язані з діабетом ниркові ускладнення і гіпертрофія; метаболічні захворювання, включаючи діабет 1 типу, діабет 2 типу, метаболічний синдром, ожиріння, жирову дегенерацію печінки, інсулінорезистентність, гіперглікемію, ліполіз і ожиріння; інфекція, включаючи, але не обмежуючись такими як *Helicobacter pylori* і *Influenza virus*, лихоманка, сепсис; легеневі захворювання включаючи такі як хронічна обструктивна хвороба легенів (COPD), гострий респіраторний дистрес-синдром (ARDS), астма, алергія, бронхіт, емфізема і фіброз легені; генетичні захворювання з патологіями розвитку, такі як синдром Нунан, синдром Костелло, скелетно-шкірно-лицевий синдром, синдром Леопард, кардіо-шкірно-лицевий синдром (CFC) і синдром нервового гребінця, аномалії, що спричиняють серцевосудинні, скелетні, кишкові, шкірні захворювання, а також захворювання волосся та ендокринної системи; і розлади структури кісток або мінералізації, включаючи остеопороз,

збільшений ризик виникнення перелому, гіперкальціємія і метастази у кістках.

У зв'язаному аспекті, сполуки Формули III, можуть застосовуватись для одержання лікарського засобу для лікування B-Raf-опосередкованого захворювання або стану, який вибирають з групи, що містить неврологічні захворювання, такі як ішемічний інсульт, судинна деменція, травма голови, травма спинного мозку, хвороба Альцгеймера (AD), хвороба Паркінсона; неопластичні захворювання включаючи, але не обмежуючись такими, як меланома, гліома, саркома, карцинома (наприклад легені, грудей, підшлункової залози, нирки), лімфома (наприклад гістіоцитарна лімфома) і рак щитовидної залози, легені (наприклад дрібноклітинний рак легені), печінки, грудей, ободової кишки і яєчника, нейрофіброматоз, мієлодисплазійний синдром, лейкемія, ангіогенез пухлини; біль невропатичного або запального походження, включаючи гострий біль, хронічний біль і мігрень; серцево-судинні захворювання включаючи серцеву недостатність, гіпертрофію серця, тромбоз (наприклад синдроми тромботичної мікроангіопатії), атеросклероз, реперфузійне пошкодження; запалення включаючи, але не обмежуючись такими як псоріаз, полікістозне захворювання нирок (PKD), артрит і аутоімунні захворювання і стани, остеоартрит, ендометіроз, рубцювання, рестеноз судин, фіброзні розлади, ревматоїдний артрит, запальне захворювання кишечника (IBD); імунодефіцитні захворювання, відторгнення органів після трансплантації, хвороба «трансплантат проти хазяїна»; захворювання нирок або простати включаючи такі як діабетична нефропатія, склероз нирок, гломерулонефрит, гіперплазія простати; метаболічні розлади, ожиріння; інфекція, включаючи, але не обмежуючись такими як *Helicobacter pylori* і *Influenza virus*, лихоманка, сепсис; легеневі захворювання включаючи такі як хронічна обструктивна хвороба легенів (COPD) і гострий респіраторний дистрес-синдром (ARDS); генетичні захворювання з патологіями розвитку, такі як синдром Нунан, синдром Костелло, скелетно-шкірно-лицевий синдром, синдром Леопард, кардіо-шкірно-лицевий синдром (CFC) і синдром нервового гребінця, аномалії, що спричиняють серцевосудинні, скелетні, кишкові, шкірні захворювання, а також захворювання волосся та ендокринної системи.

У зв'язаному аспекті, сполуки Формули III, можуть застосовуватись для одержання лікарського засобу для лікування c-Raf-1-опосередкованого захворювання або стану, який вибирають з групи, що включає карциному клітин товстої кишки, яєчника, легені і нирки, гостру мієлоїдну лейкемію, мієлодисплазійні синдроми, ангіогенез пухлини і нейроендокринні пухлини, такі як медулярний рак щитовидної залози, карциноїд, дрібноклітинний рак легені і pheochromocytoma.

У зв'язаному аспекті, сполуки Формули III, можуть застосовуватись для одержання лікарського засобу для лікування Fms-опосередкованого захворювання або стану, який вибирають з групи, що містить розлади імунної системи, включаючи ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак (SLE), гранульоматоз Вегенера і відторгнення тра-

нсплантованого органу, запальні захворювання, включаючи хронічну обструктивну хворобу легенів (COPD), емфізему і атеросклероз, метаболічні розлади, включаючи інсулінорезистентність, гіперглікемію і ліполіз, розлади структури кісток або мінералізації, включаючи остеопороз, збільшений ризик виникнення перелому, гіперкальціємію і метастази у кістках, захворювання нирок, включаючи нефрит (наприклад гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит, ліпус-нефрит), тубулярний некроз, пов'язані з діабетом ниркові ускладнення і гіпертрофія, а також раки, включаючи множинну мієлому, гостру мієлоїдну лейкемію, хронічну мієлоїдну лейкемію (CML), рак грудей і яєчників.

У зв'язаному аспекті, сполуки Формули III, можуть застосовуватись для одержання лікарського засобу для лікування Jnk-опосередкованого захворювання або стану, який вибирають з групи, що містить метаболічні захворювання, включаючи діабет 1 типу, діабет 2 типу, метаболічний синдром, ожиріння і жирову дегенерацію печінки; серцево-судинні захворювання, такі як атеросклероз, ішемія (наприклад цереброваскулярна ішемія, ішемія печінки), реперфузійне пошкодження, гіпертрофія серця; ниркові захворювання, такі як хронічна ниркова недостатність; неопластичні захворювання і пов'язані з ними ускладнення, включаючи такі як гіпоксія, викликана проведенням хіміотерапевтичного лікування, пухлини простати, мієлоїдна лейкемія і раки печінки, кісток, шкіри, мозку, підшлункової залози, легені, грудей, ободової кишки, простати і яєчника; відторгнення трансплантованого органу; біль невропатичного або запального походження включаючи гострий і хронічний біль; запальні і аутоімунні захворювання, включаючи такі як вікова макулярна дегенерація, ревматоїдний артрит, запальне захворювання кишечника, виразковий коліт, хвороба Крона, системний червоний вовчак, синдром Шегрена, псоріаз, склеродерма, хронічний тироїдит, хвороба Граве, астеничний бульбарний параліч і множинний склероз, а також запалення інших органів, включаючи запалення ЦНС, панкреатит, нефрит, atopічний дерматит і гепатит; запальні захворювання дихальних шляхів, такі як астма, алергія, бронхіт, фіброз легенів, хронічна обструктивна хвороба легенів; неврологічні захворювання, такі як інсульт, цереброваскулярна ішемія, нейродегенеративні хвороби, такі як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, аміотрофний латеральний склероз, деменція, стареча хорея, травми головного і спинного мозку і хвороба Гантінгтона.

У зв'язаному аспекті, сполуки Формули III, можуть застосовуватись для одержання лікарського засобу для лікування Jnk1-опосередкованого захворювання або стану, який вибирають з групи, що містить діабет 1 типу, діабет 2 типу, метаболічний синдром, ожиріння і жирову дегенерацію печінки.

У зв'язаному аспекті, сполуки Формули III, можуть застосовуватись для одержання лікарського засобу для лікування Jnk2-опосередкованого захворювання або стану, такого як атеросклероз.

У зв'язаному аспекті, сполуки Формули III, можуть застосовуватись для одержання лікарського засобу для лікування Jnk3-опосередкованого за-

хворювання або стану, який вибирають з групи, що містить запальні захворювання, включаючи аутоімунні захворювання, такі як ревматоїдний артрит, синдром подразненого кишечника, хвороба Крона, системний червоний вовчак, синдром Шегрена, псоріаз і множинний склероз, запальні захворювання дихальних шляхів, такі як астма, алергія, фіброз легенів і хронічна обструктивна хвороба легенів і запалення інших органів, такі як запалення ЦНС, панкреатит, нефрит і гепатит; неврологічні захворювання, такі як інсульт, цереброваскулярна ішемія і нейродегенеративні хвороби, такі як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера і хвороба Гантінгтона; неопластичні захворювання, такі як пухлини простати і мієлоїдна лейкемія.

У зв'язаному аспекті, сполуки Формули III, можуть застосовуватись для одержання лікарського засобу для лікування Kit-опосередкованого захворювання або стану, який вибирають з групи, що містить злоякісні утворення, включаючи такі як пухлини тучних клітин, дрібноклітинний рак легені, рак яєчка, кишково-шлункові стромальні пухлини (GIST), гліобластома, астроцитома, нейробластома, карциноми статевих шляхів у жінок, саркоми нейроектодермального походження, карцинома товстої кишки, карцинома на місці, неоплазія клітин Шванна, пов'язана з нейрофіброматозом, гостра мієлоцитарна лейкемія, гостра лімфоцитарна лейкемія, хронічна мієлогенна лейкемія, мастоцитоз, меланома і пухлини тучних клітин у собак і запальні захворювання, включаючи такі як астма, ревматоїдний артрит, алергічний риніт, множинний склероз, синдром подразненого кишечника, відторгнення трансплантованого органу і гіпереозінофілія.

Додаткові аспекти і втілення є зрозумілими з наведених далі детального опису і формули винаходу.

Детальний опис переважних втілень

В рамках даного опису, якщо не зазначено інше, використовуються наступні визначення:

"Галоген" означає всі галогени, а саме, хлор (Cl), фтор (F), бром (Br), або йод (I).

"Гідроксил" або "гідрокси" означає групу -OH.

"Тіол" означає групу -SH.

"Нижчий алкіл" окремо або в комбінації означає радикал, що є похідним алкану, який містить від 1 до 6 атомів вуглецю (якщо не вказано інше), що включає нерозгалужений алкіл або розгалужений алкіл. Нерозгалужена або розгалужена алкільна група є приєднаною в будь-якому положенні з утворенням стабільної сполуки. В багатьох втіленнях, нижчий алкіл є нерозгалуженим або розгалуженим, містить 1-6, 1-4 або 1-2 атоми вуглецю і може представляти собою метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, т-бутіл і їм подібні. "Заміщений нижчий алкіл" означає нижчий алкіл, що є незалежно заміненим, якщо не вказано інше, одним або більшою кількістю замісників, переважно 1, 2, 3, 4 або 5, також 1, 2, або 3, приєднаними по будь-якому доступному атому з утворенням стабільної сполуки, де замісники вибирають з групи, яка містить -F, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^o, -SR^o,

OC(O)R^o, -OC(S)R^o, -C(O)R^o, -C(S)R^o, -C(O)OR^o, -C(S)OR^o, -S(O)R^o, -S(O)₂R^o, -C(O)NHR^o, -C(S)NHR^o, -C(O)NR^oR^o, -C(S)NR^oR^o, -S(O)₂NHR^o, -S(O)₂NR^oR^o, -C(NH)NHR^o, -C(NH)NR^oR^o, -NHC(O)R^o, -NHC(S)R^o, -NR^oC(O)R^o, -NR^oC(S)R^o, -NHS(O)₂R^o, -NR^oS(O)₂R^o, -NHC(O)NHR^o, -NHC(S)NHR^o, -NR^oC(O)NH₂, -NR^oC(S)NH₂, -NR^oC(O)NHR^o, -NR^oC(S)NHR^o, -NHC(O)NR^oR^o, -NHC(S)NR^oR^o, -NR^oC(O)NR^oR^o, -NR^oC(S)NR^oR^o, -NHS(O)₂NHR^o, -NR^oS(O)₂NH₂, -NR^oS(O)₂NHR^o, -NHS(O)₂NR^oR^o, -NR^oS(O)₂NR^oR^o, -NHR^o, -NR^oR^o, -R^e, -R^f і -R^g. Крім того, можливими замісниками є підгрупи цих замісників, такі як тут вказано, наприклад, в описі сполук Формули III, приєднані по будь-якому доступному атому з утворенням стабільної сполуки. Наприклад "фторзаміщений нижчий алкіл" означає нижчу алкілну групу заміщену одним або декількома атомами фтору, таку як перфторалкіл, де переважно нижчий алкіл є заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 атомами фтору, також 1, 2, або 3 атомами фтору. В той же час зрозуміло, що хоча замісники є приєднаними по будь-якому доступному атому з утворенням стабільної сполуки, коли необов'язково заміщеним алкілом є R група такого замісника як -OR (наприклад алкокси), -SR (наприклад тіоалкіл), -NHR (наприклад алкіламіно), -C(O)NHR і їм подібних, заміщення алкільної R групи є таким, що вуглецевий атом алкілу зв'язаний з O, S, або N замісника (за винятком коли -N- є атом гетероарильного кільця), і виключає замісники, що могли б утворювати O, S, або N містки (за винятком коли -N- є атомом гетероарильного кільця) зв'язані з вуглецем алкілу приєднаним до O, S, або N замісника. "C₂₋₆алкіл" означає нижчий алкіл, що містить 2-6 атомів вуглецю. Термін "заміщений C₂₋₆алкіл" означає необов'язково заміщений нижчий алкіл, що містить 2-6 атомів вуглецю. Термін "заміщений метил" означає метил, незалежно заміщений, якщо не зазначено інше, 1, 2, або 3 замісниками, де замісники обирають з наведених для необов'язково заміщеного нижчого алкілу.

"C₁₋₃алкілен" стосується дивалентного радикалу похідного від алкану, що містить 1-3 атоми вуглецю, є нерозгалуженим або розгалуженим, у якому видалені два атоми водню від одного атому вуглецю або від різних атомів вуглецю. C₁₋₃алкілен включає метилен -CH₂-, етилен -CH₂CH₂-, пропілен -CH₂CH₂CH₂- і ізопропілен -CH(CH₃)CH₂- або -CH₂CH(CH₃)-. C₁₋₃алкілен заміщений одним або більшою кількістю замісників означає C₁₋₃алкілен, незалежно заміщений, якщо не вказано інше, одним або більшою кількістю, переважно 1, 2, 3, 4 або 5, також 1, 2, або 3 замісниками, приєднаними по будь-якому доступному атому з утворенням стабільної сполуки.

"Нижчий алкеніл" окремо або в комбінації означає нерозгалужений або розгалужений вуглеводень, що містить 2-6 атоми вуглецю (якщо не вказано інше) і принаймні один, переважно 1-3, більш переважно 1-2, найбільш переважно один, вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Вуглець-вуглецеві подвійні зв'язки можуть бути розташовані або в нерозгалуженій, або в розгалуженій частині. Прикладами нижчих алкенільних груп є етеніл, пропеніл, ізопропеніл, бутеніл і їм подібні. "Заміщений нижчий алкеніл" означає нижчий ал-

кеніл, незалежно заміщений, якщо не вказано інше, одним або більшою кількістю, переважно 1, 2, 3, 4 або 5, також 1, 2, або 3 замісниками, приєднаними по будь-якому доступному атому з утворенням стабільної сполуки, де замісники вибирають з групи, яка містить -F, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^o, -SR^o, -OC(O)R^o, -OC(S)R^o, -C(O)R^o, -C(S)R^o, -C(O)OR^o, -C(S)OR^o, -S(O)R^o, -S(O)₂R^o, -C(O)NHR^o, -C(S)NHR^o, -C(O)NR^oR^o, -C(S)NR^oR^o, -S(O)₂NHR^o, -S(O)₂NR^oR^o, -C(NH)NHR^o, -C(NH)NR^oR^o, -NHC(O)R^o, -NHC(S)R^o, -NR^oC(O)R^o, -NR^oC(S)R^o, -NHS(O)₂R^o, -NR^oS(O)₂R^o, -NHC(O)NHR^o, -NHC(S)NHR^o, -NR^oC(O)NH₂, -NR^oC(S)NH₂, -NR^oC(O)NHR^o, -NR^oC(S)NHR^o, -NHC(O)NR^oR^o, -NHC(S)NR^oR^o, -NR^oC(O)NR^oR^o, -NR^oC(S)NR^oR^o, -NHS(O)₂NHR^o, -NR^oS(O)₂NH₂, -NR^oS(O)₂NHR^o, -NHS(O)₂NR^oR^o, -NR^oS(O)₂NR^oR^o, -NHR^o, -NR^oR^o, -R^d, -R^f і -R^g. Можливими замісниками є підгрупи цих замісників, такі як тут вказано, наприклад, в описі сполук Формули III, приєднані по будь-якому доступному атому з утворенням стабільної сполуки. Наприклад "фторзаміщений нижчий алкеніл" означає нижчу алкенільну групу заміщену одним або декількома атомами фтору, де переважно нижчий алкеніл є заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 атомами фтору, також 1, 2, або 3 атомами фтору. В той же час зрозуміло, що замісники є приєднаними по будь-якому доступному атому з утворенням стабільної сполуки, заміщення алкенільних груп є за умови, що -F, -C(O)-, -C(S)-, -C(NH)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O-, -S-, або -N- (за винятком коли -N- є атомом гетероарильного кільця), не зв'язані з вуглецем алкену. Крім того, коли алкеніл є заміщеним іншим замісником або R групою замісника, такого як -OR, -NHR, -C(O)R і їм подібні, заміщення замісника є таким, що будь-який -C(O)-, -C(S)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O-, -S-, або -N- (за винятком коли -N- є атомом гетероарильного кільця) не є зв'язаним з вуглецем алкену алкенільного замісника або R групи. Крім того, коли алкеніл є замісником іншого замісника або R групи замісника, такого як -OR, -NHR, -C(O)NHR і їм подібні, заміщення алкенільної R групи є таким, що заміщений алкенільний вуглець зв'язаний з будь-яким -O-, -S-, або -N- замісника (за винятком коли -N- є атомом гетероарильного кільця) за виключенням замісників, що будуть утворювати в будь-якому -O-, -S-, або -N- замісник (за винятком коли -N- є атомом гетероарильного кільця) зв'язаний з вуглецем алкенілу зв'язаного з будь-яким -O-, -S-, або -N- замісника. "Вуглець алкенілу" стосується будь-якого вуглеця в межах алкенільної групи, або насиченій частині, або частині, що містить вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. "Вуглець алкену" стосується вуглецю в межах алкенільної групи, що є частиною вуглець-вуглецевого подвійного зв'язку.

"Нижчий алкініл" окремо або в комбінації означає нерозгалужений або розгалужений вуглеводень, що містить 2-6 атоми вуглецю (якщо не вказано інше), що містить принаймні один, переважно один, вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Прикладами алкінільних груп є етиніл, пропініл, бутиніл

і їм подібні. "Заміщений нижчий алкініл" означає нижчий алкініл, незалежно заміщений, якщо не вказано інше, одним або більшою кількістю, переважно 1, 2, 3, 4 або 5, також 1, 2, або 3 замісниками, приєднаними по будь-якому доступному атому з утворенням стабільної сполуки, де замісники вибирають з групи, яка містить -F, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^o, -SR^o, -OC(O)R^o, -OC(S)R^o, -C(O)R^o, -C(S)R^o, -C(O)OR^o, -C(S)OR^o, -S(O)R^o, -S(O)₂R^o, -C(O)NHR^o, -C(S)NHR^o, -C(O)NR^oR^o, -C(S)NR^oR^o, -S(O)₂NHR^o, -S(O)₂NR^oR^o, -C(NH)NHR^o, -C(NH)NR^oR^o, -NHC(O)R^o, -NHC(S)R^o, -NR^oC(O)R^o, -NR^oC(S)R^o, -NHS(O)₂R^o, -NR^oS(O)₂R^o, -NHC(O)NHR^o, -NHC(S)NHR^o, -NR^oC(O)NH₂, -NR^oC(S)NH₂, -NR^oC(O)NHR^o, -NR^oC(S)NHR^o, -NHC(O)NR^oR^o, -NHC(S)NR^oR^o, -NR^oC(O)NR^oR^o, -NR^oC(S)NR^oR^o, -NHS(O)₂NHR^o, -NR^oS(O)₂NH₂, -NR^oS(O)₂NHR^o, -NHS(O)₂NR^oR^o, -NR^oS(O)₂NR^oR^o, -NHR^o, -NR^oR^o, -R^d, -R^e і -R^g. Крім того, можливими замісниками є підгрупи цих замісників, такі як тут вказано, наприклад, в описі сполук Формули III, приєднані по будь-якому доступному атому з утворенням стабільної сполуки. Наприклад "фторзаміщений нижчий алкініл" означає нижчу алкінільну групу заміщену одним або декількома атомами фтору, де переважно нижчий алкініл є заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 атомами фтору, також 1, 2, або 3 атомами фтору. В той же час зрозуміло, що замісники є приєднаними по будь-якому доступному атому з утворенням стабільної сполуки, заміщення алкінільних груп є таким, що -F, -C(O)-, -C(S)-, -C(NH)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O-, -S-, або -N-(за винятком коли -N- є атомом гетероарильного кільця), не зв'язані з вуглецем алкіну. Крім того, коли алкініл є заміщеним іншим замісником або R групою замісника, такого як -OR, -NHR, -C(O)NHR і їм подібні, заміщення алкінільного вуглець зв'язаний з будь-яким -O-, -S-, або -N- замісника (за винятком коли -N- є атомом гетероарильного кільця) за виключенням замісників, що будуть утворювати в будь-якому -O-, -S-, або -N- замісник (за винятком коли -N- є атомом гетероарильного кільця) зв'язаний з вуглецем алкінілу зв'язаного з будь-яким -O-, -S-, або -N- замісника. "Вуглець алкінілу" стосується будь-якого вуглеця в межах алкінільної групи, або насиченої частині, або частині, що містить вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. "Вуглець алкіну" стосується вуглецю в межах алкінільної групи, що є частиною вуглець-вуглецевого потрійного зв'язку.

"Циклоалкіл" стосується насичених або ненасичених, неароматичних моноциклічних, біциклічних або трициклічних вуглецевих циклічних систем з 3-10, також 3-8, більш переважно 3-6, кільцевими членами в кільці, таких як циклопропіл, циклопентил, циклогексил, адамантил і їм подібні. "Заміще-

ним циклоалкілом" є циклоалкіл, незалежно заміщений, якщо не вказано інше, одним або більшою кількістю, переважно 1, 2, 3, 4 або 5, також 1, 2, або 3 замісниками, приєднаними по будь-якому доступному атому з утворенням стабільної сполуки, де замісники вибирають з групи, яка містить галоген, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^o, -SR^o, -OC(O)R^o, -OC(S)R^o, -C(O)R^o, -C(S)R^o, -C(O)OR^o, -C(S)OR^o, -S(O)R^o, -S(O)₂R^o, -C(O)NHR^o, -C(S)NHR^o, -C(O)NR^oR^o, -C(S)NR^oR^o, -S(O)₂NHR^o, -S(O)₂NR^oR^o, -C(NH)NHR^o, -C(NH)NR^oR^o, -NHC(O)R^o, -NHC(S)R^o, -NR^oC(O)R^o, -NR^oC(S)R^o, -NHS(O)₂R^o, -NR^oS(O)₂R^o, -NHC(O)NHR^o, -NHC(S)NHR^o, -NR^oC(O)NH₂, -NR^oC(S)NH₂, -NR^oC(O)NHR^o, -NR^oC(S)NHR^o, -NHC(O)NR^oR^o, -NHC(S)NR^oR^o, -NR^oC(O)NR^oR^o, -NR^oC(S)NR^oR^o, -NHS(O)₂NHR^o, -NR^oS(O)₂NH₂, -NR^oS(O)₂NHR^o, -NHS(O)₂NR^oR^o, -NR^oS(O)₂NR^oR^o, -NHR^o, -NR^oR^o, -R^d, -R^e, -R^f і -R^g.

"Гетероциклоалкіл" стосується насиченої або ненасиченої неароматичної циклоалкільної групи, що має від 5 до 10 атомів, в якій від 1 до 3 атомів вуглецю в кільці є замінені гетероатомами O, S або N, і є необов'язково конденсованої з бензо або гетероарилем з 5-6 членами в кільці, гетероциклоалкіл також включає окислені S або N, такі як сульфініл, сульфоніл і N-оксид третинного кільцевого азоту, гетероциклоалкіл також включає сполуки, в яких один з кільцевих вуглеців може бути оксозаміщеним, тобто, кільцевий вуглець є карбонільною групою, такою як лактони і лактами. Точкою приєднання гетероциклоалкільного кільця є атом вуглецю або атом азоту, такий що зберігає стабільним кільце. Прикладами гетероциклоалкільних груп є, але не обмежується, морфоліно, тетрагідрофураніл, дигідропіридиніл, піперидиніл, піролідиніл, піролідоніл, піперазиніл, дигідробензофурил і дигідроіндоліл.

"Заміщеним гетероциклоалкілом" є гетероциклоалкіл, незалежно заміщений, якщо не вказано інше, одним або більшою кількістю, переважно 1, 2, 3, 4 або 5, також 1, 2, або 3 замісниками, приєднаними по будь-якому доступному атому з утворенням стабільної сполуки, де замісники вибирають з групи, яка містить галоген, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^o, -SR^o, -OC(O)R^o, -OC(S)R^o, -C(O)R^o, -C(S)R^o, -C(O)OR^o, -C(S)OR^o, -S(O)R^o, -S(O)₂R^o, -C(O)NHR^o, -C(S)NHR^o, -C(O)NR^oR^o, -C(S)NR^oR^o, -S(O)₂NHR^o, -S(O)₂NR^oR^o, -C(NH)NHR^o, -C(NH)NR^oR^o, -NHC(O)R^o, -NHC(S)R^o, -NR^oC(O)R^o, -NR^oC(S)R^o, -NHS(O)₂R^o, -NR^oS(O)₂R^o, -NHC(O)NHR^o, -NHC(S)NHR^o, -NR^oC(O)NH₂, -NR^oC(S)NH₂, -NR^oC(O)NHR^o, -NR^oC(S)NHR^o, -NHC(O)NR^oR^o, -NHC(S)NR^oR^o, -NR^oC(O)NR^oR^o, -NR^oC(S)NR^oR^o, -NHS(O)₂NHR^o, -NR^oS(O)₂NH₂, -NR^oS(O)₂NHR^o, -NHS(O)₂NR^oR^o, -NR^oS(O)₂NR^oR^o, -NHR^o, -NR^oR^o, -R^d, -R^e, -R^f і -R^g.

"Арил" окремо або в комбінації стосується моноциклічної або біциклічної кільцевої системи, що містить ароматичний вуглеводень, такий як феніл або нафтил, який може бути необов'язково конденсованим з циклоалкілом переважно з 5-7,

більш переважно з 5-6, кільцевими членами. "Заміщенням арилом" є арил незалежно заміщений, якщо не вказано інше, одним або більшою кількістю, переважно 1, 2, 3, 4 або 5, також 1, 2, або 3 замісниками, приєднаними по будь-якому доступному атому з утворенням стабільної сполуки, де замісники вибирають з групи, яка містить галоген, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^o, -SR^o, -OC(O)R^o, -OC(S)R^o, -C(O)R^o, -C(S)R^o, -C(O)OR^o, -C(S)OR^o, -S(O)R^o, -S(O)₂R^o, -C(O)NHR^o, -C(S)NHR^o, -C(O)NR^oR^o, -C(S)NR^oR^o, -S(O)₂NHR^o, -S(O)₂NR^oR^o, -C(NH)NHR^o, -C(NH)NR^oR^o, -NHC(O)R^o, -NHC(S)R^o, -NR^oC(O)R^o, -NR^oC(S)R^o, -NHS(O)₂R^o, -NR^oS(O)₂R^o, -NHC(O)NHR^o, -NHC(S)NHR^o, -NR^oC(O)NH₂, -NR^oC(S)NH₂, -NR^oC(O)NHR^o, -NR^oC(S)NHR^o, -NHC(O)NR^oR^o, -NHC(S)NR^oR^o, -NR^oC(O)NR^oR^o, -NR^oC(S)NR^oR^o, -NHS(O)₂NHR^o, -NR^oS(O)₂NH₂, -NR^oS(O)₂NHR^o, -NHS(O)₂NR^oR^o, -NR^oS(O)₂NR^oR^o, -NHR^o, -NR^oR^o, -R^d, -R^e, -R^f і -R^g.

"Гетероарил" окремо або в комбінації стосується моноциклічної ароматичної циклічної структури, що містить 5 або 6 кільцих атомів, або біциклічної ароматичної групи, що має 8-10 атомів, що містить один або більше, переважно 1-4, більш переважно 1-3, навіть більш переважно 1-2, гетероатомів, які незалежно вибирають з групи, яка містить O, S, і N. гетероарил також включає окислений S або N, такий як сульфініл, сульфоніл і N-оксид третинного кільцевого азоту. Атом вуглецю або атом азоту є точкою приєднання гетероарильної циклічної структури, так що утворюється стабільна сполука. Прикладами гетероарильних груп є, але не обмежується, піридиніл, піридазиніл, піразиніл, хінаоксаліл, індолізініл, бензо[*b*]тієніл, хіназолініл, пуриніл, індоліл, хінолініл, піримідиніл, піроліл, піразоліл, оксазоліл, тiazоліл, тієніл, ізоксазоліл, оксатриазоліл, ізотриазоліл, тетразоліл, імідазоліл, триазоліл, фураніл, бензофурил і індоліл. "Азотвмісний гетероарил" стосується гетероарилу, де будь-які гетероатоми є N. "Заміщенням гетероарилом" є гетероарил, незалежно заміщений, якщо не вказано інше, одним або більшою кількістю, переважно 1, 2, 3, 4 або 5, також 1, 2, або 3 замісниками, приєднаними по будь-якому доступному атому з утворенням стабільної сполуки, де замісники вибирають з групи, яка містить галоген, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^o, -SR^o, -OC(O)R^o, -OC(S)R^o, -C(O)R^o, -C(S)R^o, -C(O)OR^o, -C(S)OR^o, -S(O)R^o, -S(O)₂R^o, -C(O)NHR^o, -C(S)NHR^o, -C(O)NR^oR^o, -C(S)NR^oR^o, -S(O)₂NHR^o, -S(O)₂NR^oR^o, -C(NH)NHR^o, -C(NH)NR^oR^o, -NHC(O)R^o, -NHC(S)R^o, -NR^oC(O)R^o, -NR^oC(S)R^o, -NHS(O)₂R^o, -NR^oS(O)₂R^o, -NHC(O)NHR^o, -NHC(S)NHR^o, -NR^oC(O)NH₂, -NR^oC(S)NH₂, -NR^oC(O)NHR^o, -NR^oC(S)NHR^o, -NHC(O)NR^oR^o, -NHC(S)NR^oR^o, -NR^oC(O)NR^oR^o, -NR^oC(S)NR^oR^o, -NHS(O)₂NHR^o, -NR^oS(O)₂NH₂, -NR^oS(O)₂NHR^o, -NHS(O)₂NR^oR^o, -NR^oS(O)₂NR^oR^o, -NHR^o, -NR^oR^o, -R^d, -R^e, -R^f і -R^g.

Змінні R^o, R^p, R^c, R^d, R^e, R^f і R^g як використовуються в описі необов'язкових замісників для алкілу, алкілену, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, ге-

тероциклоалкілу, арилу і гетероарилу є визначеними далі:

кожен R^o, R^p і R^c незалежно вибирають з групи, яка містить R^d, R^e, R^f і R^g, або R^p і R^c разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7 членний гетероциклоалкіл або 5 чи 7 членний азотвмісний гетероарил, де 5-7 членний гетероциклоалкіл або 5 чи 7 членний азотвмісний гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, переважно 1, 2, 3, 4 або 5, також 1, 2, або 3, які вибирають з групи, що містить галоген, -NO₂, -CN, -OH, -NH₂, -OR^u, -SR^u, -NHR^u, -NR^uR^u, -R^x і -R^y;

кожен R^d є незалежно нижчим алкілом, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, переважно 1, 2, 3, 4 або 5, також 1, 2, або 3, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^k, -SR^k, -OC(O)R^k, -OC(S)R^k, -C(O)R^k, -C(S)R^k, -C(O)OR^k, -C(S)OR^k, -S(O)R^k, -S(O)₂R^k, -C(O)NHR^k, -C(S)NHR^k, -C(O)NR^kR^k, -C(S)NR^kR^k, -S(O)₂NHR^k, -S(O)₂NR^kR^k, -C(NH)NHR^k, -C(NH)NR^kR^k, -NHC(O)R^k, -NHC(S)R^k, -NR^kC(O)R^k, -NR^kC(S)R^k, -NHS(O)₂R^k, -NR^kS(O)₂R^k, -NHC(O)NHR^k, -NHC(S)NHR^k, -NR^kC(O)NH₂, -NR^kC(S)NH₂, -NR^kC(O)NHR^k, -NR^kC(S)NHR^k, -NHC(O)NR^kR^k, -NHC(S)NR^kR^k, -NR^kC(O)NR^kR^k, -NR^kC(S)NR^kR^k, -NHS(O)₂NHR^k, -NR^kS(O)₂NH₂, -NR^kS(O)₂NHR^k, -NHS(O)₂NR^kR^k, -NR^kS(O)₂NR^kR^k, -NHR^k, -NR^kR^k, -Rⁱ і -R^j;

кожен R^e є незалежно нижчим алкенілом, де нижчий алкеніл є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, переважно 1, 2, 3, 4 або 5, також 1, 2, або 3, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^k, -SR^k, -OC(O)R^k, -OC(S)R^k, -C(O)R^k, -C(S)R^k, -C(O)OR^k, -C(S)OR^k, -S(O)R^k, -S(O)₂R^k, -C(O)NHR^k, -C(S)NHR^k, -C(O)NR^kR^k, -C(S)NR^kR^k, -S(O)₂NHR^k, -S(O)₂NR^kR^k, -C(NH)NHR^k, -C(NH)NR^kR^k, -NHC(O)R^k, -NHC(S)R^k, -NR^kC(O)R^k, -NR^kC(S)R^k, -NHS(O)₂R^k, -NR^kS(O)₂R^k, -NHC(O)NHR^k, -NHC(S)NHR^k, -NR^kC(O)NH₂, -NR^kC(S)NH₂, -NR^kC(O)NHR^k, -NR^kC(S)NHR^k, -NHC(O)NR^kR^k, -NHC(S)NR^kR^k, -NR^kC(O)NR^kR^k, -NR^kC(S)NR^kR^k, -NHS(O)₂NHR^k, -NR^kS(O)₂NH₂, -NR^kS(O)₂NHR^k, -NHS(O)₂NR^kR^k, -NR^kS(O)₂NR^kR^k, -NHR^k, -NR^kR^k, -R^h і -R^j;

кожен R^f є незалежно нижчим алкінілом, де нижчий алкініл є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, переважно 1, 2, 3, 4 або 5, також 1, 2, або 3, які вибирають з групи, що містить фтор, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^k, -SR^k, -OC(O)R^k, -OC(S)R^k, -C(O)R^k, -C(S)R^k, -C(O)OR^k, -C(S)OR^k, -S(O)R^k, -S(O)₂R^k, -C(O)NHR^k, -C(S)NHR^k, -C(O)NR^kR^k, -C(S)NR^kR^k, -S(O)₂NHR^k, -S(O)₂NR^kR^k, -C(NH)NHR^k, -C(NH)NR^kR^k, -NHC(O)R^k, -NHC(S)R^k, -NR^kC(O)R^k, -NR^kC(S)R^k, -NHS(O)₂R^k, -NR^kS(O)₂R^k, -NHC(O)NHR^k, -NHC(S)NHR^k, -NR^kC(O)NH₂, -NR^kC(S)NH₂, -NR^kC(O)NHR^k, -NR^kC(S)NHR^k.

де кожен R^r , R^s і R^t кожен незалежно вибирають з групи, до якої входять: нижчий алкіл, C_{3-6} алкеніл, C_{3-6} алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, переважно 1, 2, 3, 4 або 5, також 1, 2, або 3, які вибирають з групи, що містить $-R^y$, фтор, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що будь-яким заміщенням нижчоалкільного атома вуглецю, приєднаного до O, S, або N груп $-\text{OR}^r$, $-\text{SR}^r$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^r$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^r$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^r$, $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^r$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^r$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^r\text{R}^r$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^r$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^r\text{R}^r$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^r$, $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{R}^r$, $-\text{NR}^r\text{C}(\text{S})\text{R}^r$, $-\text{NR}^r\text{S}(\text{O})_2\text{R}^r$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^r$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^r$, $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^r\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{NHR}^r$, $-\text{NR}^r\text{C}(\text{S})\text{NHR}^r$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^r$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^r\text{R}^r$, $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^r$, $-\text{NR}^r\text{C}(\text{S})\text{NR}^r\text{R}^r$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^r$, $-\text{NR}^r\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^r\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^r$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^r\text{R}^r$, $-\text{NR}^r\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^r\text{R}^r$, $-\text{NHR}^r$, або $-\text{NR}^r\text{R}^r$ вибирають з групи, яка включає фтор і $-R^y$ і де C_{3-6} алкеніл або C_{3-6} алкініл є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, переважно 1, 2, 3, 4 або 5, також 1, 2, або 3, які вибирають з групи, що містить $-R^y$, фтор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що будь-яким заміщенням C_{3-6} алкельного або C_{3-6} алкінільного атома вуглецю, приєднаного до O, S, або N груп $-\text{OR}^r$, $-\text{SR}^r$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^r$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^r$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^r$, $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^r$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^r$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^r\text{R}^r$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^r$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^r\text{R}^r$,

$C(NH)NHR^f$, $-NR^fC(O)R^f$, $-NR^fC(S)R^f$, $-NR^fS(O)_2R^f$, $-NHC(O)NHR^f$, $-NHC(S)NHR^f$, $-NR^fC(O)NH_2$, $-NR^fC(S)NH_2$, $-NR^fC(O)NHR^f$, $-NR^fC(S)NHR^f$, $-NHC(O)NR^fR^f$, $-NHC(S)NR^fR^f$, $-NR^fC(O)NR^fR^f$, $-NR^fC(S)NR^fR^f$, $-NHS(O)_2NHR^f$, $-NR^fS(O)_2NH_2$, $-NR^fS(O)_2NHR^f$, $-NHS(O)_2NR^fR^f$, $-NR^fS(O)_2NR^fR^f$, $-NHR^f$, або $-NR^fR^f$ вибирають з групи, яка включає фтор, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл і $-R^y$ і де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, переважно 1, 2, 3, 4 або 5, також 1, 2, або 3, які вибирають з групи, що містить галоген, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, або R^s і R^t разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7 членний гетероциклоалкіл або 5 чи 7 членний азотвмісний гетероарил, де 5-7 членний гетероциклоалкіл або 5 чи 7 членний азотвмісний гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, переважно 1, 2, 3, 4 або 5, також 1, 2, або 3, які вибирають з групи, що містить галоген, $-NO_2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, OR^u , $-SR^u$, $-NHR^u$, $-NR^uR^u$, $-R^x$ і $-R^y$;

де кожен R^u незалежно вибирають з групи, що містить нижчий алкіл, C_{3-6} алкеніл, C_{3-6} алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, переважно 1, 2, 3, 4 або 5, також 1, 2, або 3, які вибирають з групи, що містить $-R^y$, фтор, $-OH$, $-NH_2$, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно, за умови, однак, що будь-яким заміщенням нижчоалкільного атома вуглецю, приєданого до атома O групи $-OR^u$, S групи $-SR^u$, або N групи $-NHR^u$ є фтор або $-R^y$ і де C_{3-6} алкеніл або C_{3-6} алкініл є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, переважно 1, 2, 3, 4 або 5, також 1, 2, або 3, які вибирають з групи, що містить галоген, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно;

де кожен R^x вибирають з групи, яка включає нижчий алкіл, нижчий алкеніл і нижчий алкініл, де нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю замісників, переважно 1, 2,

3, 4 або 5, також 1, 2, або 3, які вибирають з групи, що містить $-R^y$, фтор, $-OH$, $-NH_2$, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно і де нижчий алкеніл або нижчий алкініл є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, переважно 1, 2, 3, 4 або 5, також 1, 2, або 3, які вибирають з групи, що містить $-R^y$, фтор, $-OH$, $-NH_2$, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно;

де кожен R^y вибирають з групи, яка включає циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю замісників, переважно 1, 2, 3, 4 або 5, також 1, 2, або 3, які вибирають з групи, що містить галоген, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, нижчий алкіл, фторзаміщений нижчий алкіл, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно.

У деяких втіленнях, всі випадки необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного C_{2-6} алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкенілу, або необов'язково заміщеного нижчого алкінілу є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю груп або замісників, а саме 1, 2 або 3, які вибирають з групи, що містить фтор, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{1a}$, $-SR^{1a}$, $-NR^{1a}R^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(S)R^{1a}$, $-C(O)R^{1a}$, $-C(S)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(S)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1a}R^{1a}$, $-C(S)NR^{1a}R^{1a}$, $-S(O)_2NR^{1a}R^{1a}$, $-C(NH)NR^{1a}R^{1a}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1a}$, $-NR^{1a}C(S)R^{1a}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1a}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1a}R^{1a}$, $-NR^{1a}C(S)NR^{1a}R^{1a}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1a}R^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю груп або замісників, а саме 1, 2 або 3, які вибирають з групи, що містить галоген, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{1a}$, $-SR^{1a}$, $-NR^{1a}R^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(S)R^{1a}$, $-C(O)R^{1a}$, $-C(S)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(S)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1a}R^{1a}$, $-C(S)NR^{1a}R^{1a}$, $-S(O)_2NR^{1a}R^{1a}$, $-C(NH)NR^{1a}R^{1a}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1a}$, $-NR^{1a}C(S)R^{1a}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1a}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1a}R^{1a}$, $-NR^{1a}C(S)NR^{1a}R^{1a}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1a}R^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-R^{1b}$ і нижчий алкіл є необов'язково заміщеним одним або більшою кількістю груп або замісників, а саме 1, 2 або 3, які вибирають з групи, що містить фтор, $-OH$, $-NH_2$, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і $-R^{1b}$ і всі випадки необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного 5-7 членного гетероциклоалкілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного гетероарилу, або необов'язково заміщеного 5 або 7 членного азотвмісного гетероарилу є необов'язково заміщеними одним або більшою кількістю груп або замісників, а саме 1, 2 або 3, які вибирають з групи, що містить галоген, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{1a}$, $-SR^{1a}$, $-NR^{1a}R^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(S)R^{1a}$, $-C(O)R^{1a}$, $-C(S)R^{1a}$,

$-C(O)OR^{1a}$, $-C(S)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1a}R^{1a}$, $-C(S)NR^{1a}R^{1a}$, $-S(O)_2NR^{1a}R^{1a}$, $-C(NH)NR^{1a}R^{1a}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1a}$, $-NR^{1a}C(S)R^{1a}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1a}$, $-NR^{1a}C(S)R^{1a}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-R^{1b}$ і нижчий алкіл є не обов'язково заміщеним одним або більшою кількістю груп або замісників, а саме 1, 2 або 3, які вибирають з групи, що містить фтор, $-OH$, $-NH_2$, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і $-R^{1b}$, де R^{1a} вибирають з групи, яка включає водень, за умови, однак, що водень не приєднаний до жодного з атомів $C(S)$, $C(O)$, $S(O)$, або $S(O)_2$ груп $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(S)R^{1a}$, $-C(O)R^{1a}$, $-C(S)R^{1a}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1a}$, $-NR^{1a}C(S)R^{1a}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, або $-S(O)_2R^{1a}$, $-R^{1b}$ і нижчий алкіл є не обов'язково заміщеним одним або більшою кількістю груп або замісників, а саме 1, 2 або 3, які вибирають з групи, що містить фтор, $-OH$, $-NH_2$, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і $-R^{1b}$, за умови, однак, що будь-яким заміщенням атома вуглецю, приєднаного до O , S , або N груп $-OR^{1a}$, $-SR^{1a}$, $-NR^{1a}R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(S)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1a}R^{1a}$, $-C(S)NR^{1a}R^{1a}$, $-S(O)_2NR^{1a}R^{1a}$, $-C(NH)NR^{1a}R^{1a}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1a}$, $-NR^{1a}C(S)R^{1a}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1a}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1a}R^{1a}$, $-NR^{1a}C(S)NR^{1a}R^{1a}$, або $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1a}R^{1a}$, є фтор або $-R^{1b}$ і де $-R^{1b}$ вибирають з групи, яка включає циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил є не обов'язково заміщеними одним або більшою кількістю груп або замісників, а саме 1, 2 або 3, які вибирають з групи, що містить галоген, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно.

У деяких втіленнях, всі випадки не обов'язково заміщеного нижчого алкілу, не обов'язково заміщеного C_{2-6} алкілу, не обов'язково заміщеного нижчого алкенілу, або не обов'язково заміщеного нижчого алкінілу є не обов'язково заміщеними одним або більшою кількістю груп або замісників, а саме 1, 2 або 3, які вибирають з групи, що містить фтор, $-CN$, $-OR^{1a}$, $-SR^{1a}$, $-NR^{1a}R^{1a}$, $-C(O)R^{1a}$, $-C(S)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1a}R^{1a}$, $-C(S)NR^{1a}R^{1a}$, $-S(O)_2NR^{1a}R^{1a}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1a}$, $-NR^{1a}C(S)R^{1a}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил є не обов'язково заміщеними одним або більшою кількістю груп або замісників, а саме 1, 2 або 3, які вибирають з групи, що містить галоген, $-CN$, $-OR^{1a}$, $-SR^{1a}$, $-NR^{1a}R^{1a}$, $-C(O)R^{1a}$, $-C(S)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1a}R^{1a}$, $-C(S)NR^{1a}R^{1a}$, $-S(O)_2NR^{1a}R^{1a}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1a}$, $-NR^{1a}C(S)R^{1a}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-R^{1b}$ і нижчий алкіл є не обов'язково заміщеним одним або більшою кількістю груп або замісників, а саме 1, 2 або 3, які вибирають з групи, що містить фтор, $-OH$, $-NH_2$, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і $-R^{1b}$ і всі випадки не-

обов'язково заміщеного циклоалкілу, не обов'язково заміщеного гетероциклоалкілу, не обов'язково заміщеного 5-7 членного гетероциклоалкілу, не обов'язково заміщеного арилу, не обов'язково заміщеного гетероарила, або не обов'язково заміщеного 5 або 7 членного азотвмісного гетероарила є не обов'язково заміщеними одним або більшою кількістю груп або замісників, а саме 1, 2 або 3, які вибирають з групи, що містить галоген, $-CN$, $-OR^{1a}$, $-SR^{1a}$, $-NR^{1a}R^{1a}$, $-C(O)R^{1a}$, $-C(S)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1a}R^{1a}$, $-C(S)NR^{1a}R^{1a}$, $-S(O)_2NR^{1a}R^{1a}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1a}$, $-NR^{1a}C(S)R^{1a}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-R^{1b}$ і нижчий алкіл є не обов'язково заміщеним одним або більшою кількістю груп або замісників, а саме 1, 2 або 3, які вибирають з групи, що містить фтор, $-OH$, $-NH_2$, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і $-R^{1b}$, де R^{1a} вибирають з групи, яка включає водень, за умови, однак, що водень не приєднаний до жодного з атомів $C(S)$, $C(O)$, $S(O)$, або $S(O)_2$ груп $-C(O)R^{1a}$, $-C(S)R^{1a}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1a}$, $-NR^{1a}C(S)R^{1a}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, або $-S(O)_2R^{1a}$, $-R^{1b}$ і нижчий алкіл є не обов'язково заміщеним одним або більшою кількістю груп або замісників, а саме 1, 2 або 3, які вибирають з групи, що містить фтор, $-OH$, $-NH_2$, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і $-R^{1b}$, за умови, однак, що будь-яким заміщенням атома вуглецю, приєднаного до O , S , або N груп $-OR^{1a}$, $-SR^{1a}$, $-NR^{1a}R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1a}R^{1a}$, $-C(S)NR^{1a}R^{1a}$, $-S(O)_2NR^{1a}R^{1a}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1a}$, $-NR^{1a}C(S)R^{1a}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1a}$, або $-NR^{1a}S(O)_2R^{1a}$, є фтор або $-R^{1b}$ і де $-R^{1b}$ вибирають з групи, яка включає циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил, де циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил є не обов'язково заміщеними одним або більшою кількістю груп або замісників, а саме 1, 2 або 3, які вибирають з групи, що містить галоген, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, нижчий алкокси, фторзаміщений нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, фторзаміщений нижчий алкілтіо, моно-алкіламіно, ди-алкіламіно і циклоалкіламіно.

"Нижчий алкокси" означає групу $-OR^z$, де R^z є нижчий алкіл. "Заміщений нижчий алкокси" означає нижчий алкокси, в якому R^z є нижчий алкіл заміщений одним або декількома замісниками, як тут вказано, наприклад, в описі сполук Формули I (включаючи Формули III, включаючи описи заміщень циклоалкілу, циклогетероалкілу, арилу і гетероарила, приєднаних по будь-якому доступному атому з утворенням стабільної сполуки. Переважно, заміщення нижчого алкокси є 1, 2, 3, 4, або 5 замісники, також 1, 2, або 3 замісники. Наприклад "фторзаміщений нижчий алкокси" означає нижчий алкокси, в якому нижчий алкіл є заміщеним одним або декількома атомами фтору, де переважно нижчий алкокси є заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 атомами фтору, також 1, 2, або 3 атомами фтору. В той же час зрозуміло, що заміщення на алкокси є приєднаними по будь-якому доступному атому з утворенням стабільної сполуки, заміщення алкокси є таким, що $-O-$, $-S-$ або $-N-$ (за винятком коли N є атомом гетероарильного кільця), не є зв'язаним з

вуглецем алкілу зв'язаним з алкокси -O-. Крім того, коли алкокси описується як заміщений іншим замісником, кисень алкокси не є зв'язаним з атомом вуглецю, приєднаним до -O-, -S- або -N- іншого замісника (за винятком коли N є атомом гетероарильного кільця), або вуглецю алкену або алкіну іншого замісника.

"Нижчий алкілтіо" означає групу -SR^{aa}, де R^{aa} є нижчий алкіл. "Заміщений нижчий алкілтіо" означає нижчий алкілтіо, в якому R^{aa} є нижчий алкіл заміщений одним або декількома замісниками, як тут вказано, наприклад, в описі сполук Формули I (включаючи Формули III, включаючи описи заміщень циклоалкілу, циклогетероалкілу, арилу і гетероарилу, приєднаних по будь-якому доступному атому з утворенням стабільної сполуки. Переважно, заміщення нижнього алкокси є 1, 2, 3, 4, або 5 замісники, також 1, 2, або 3 замісники. Наприклад "фторзаміщений нижчий алкілтіо" означає нижчий алкілтіо, в якому нижчий алкіл є заміщеним одним або декількома атомами фтору, де переважно нижчий алкілтіо є заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 атомами фтору, також 1, 2, або 3 атомами фтору. В той же час зрозуміло, що заміщення на алкілтіо є приєднаними по будь-якому доступному атому з утворенням стабільної сполуки, заміщення алкілтіо є таким, що -O-, -S- або -N-(за винятком коли N є атомом гетероарильного кільця), не є зв'язаним з вуглецем алкілу зв'язаним з алкілтіо -S-. Крім того, коли алкілтіо описується як заміщений іншим замісником, сірка алкілтіо не є зв'язаним з атомом вуглецю, приєднаним до -O-, -S- або -N- іншого замісника (за винятком коли N є атомом гетероарильного кільця), або вуглецю алкену або алкіну іншого замісника.

"Аміно" або "амін" означає групу -NH₂. "Моно-алкіламіно" означає групу -NHR^{bb}, де R^{bb} є нижчий алкіл. "Ді-алкіламіно" означає групу -NR^{bb}R^{cc}, де R^{bb} і R^{cc} є незалежні нижчий алкіл. "Циклоалкіламіно" означає групу -NR^{dd}R^{ee}, де R^{dd} і R^{ee} об'єднуючись з азотом утворюють 5-7 членний гетероциклоалкіл, де гетероциклоалкіл може містити додатковий гетероатом в межах кільця, такий як -O-, -N- або -S-, і може також бути додатково заміщеним нижчим алкілом. Прикладами 5-7 членного гетероциклоалкілу є, але не обмежується, піперидин, піперазин, 4-метилпіперазин, морфолін і тіоморфолін. В той же час зрозуміло, що коли моно-алкіламіно, ді-алкіламіно або циклоалкіламіно є замісниками на інших замісниках, що є приєднаними по будь-якому доступному атому з утворенням стабільної сполуки, азот моно-алкіламіно, ді-алкіламіно або циклоалкіламіно, як замісників, не є зв'язаним з атомом вуглецю, приєднаним до -O-, -S- або -N- іншого замісника.

"Азотзахисною групою" є хімічна група ковалентно зв'язана з атомом азоту сполуки, яка застосовується для захисту атома азоту від вступу у взаємодію під час хімічної реакції. Азотзахисну групу можна вводити до сполуки і потім видаляти способами, відомими з рівня техніки. Азотзахисні групи включають, без обмеження, карбамати, амідиди, N-сульфонільні похідні, групи формули -C(O)OR, де R представляє собою, наприклад, метил, етил, трет-бутил, бензил, фенілетил,

CH₂=CHCH₂- і подібні, групи формули -C(O)R', де R' представляє собою, наприклад, метил, феніл, трифторметил і подібні, групи формули -SO₂R", де R" представляє собою, наприклад, толіл, феніл, трифторметил, 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-іл, 2,3,6-триметил-4-метоксифеніл і подібні, а також силаніл, що містить групи, такі як 2-триметилсилілетоксиметил, трет-бутилдиметилсиліл, триізопропілсиліл і подібні. Інші придатні азотзахисні групи відомі з літератури, наприклад з T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

Як тут використовується, термін "композиція" стосується рецептури придатної для введення запланованому тваринному суб'єкту з терапевтичною ціллю, що містить принаймні одну фармацевтично активну сполуку і принаймні один фармацевтично прийнятний носій або екіпієнт.

Термін "фармацевтично прийнятний" вказує, що даний матеріал не має властивостей, що будуть причиною достатньої обережності медичного або ветеринарного працівника для ухилення від введення матеріалу суб'єкту, беручи до уваги захворювання або стани, що лікуються, і відповідний шлях введення. Наприклад, згалом необхідно щоб такий матеріал був по суті стерильним, наприклад, призначений для ін'єктування.

В представленному контексті, термін "терапевтично ефективний" або "ефективна кількість" вказує, що матеріали або кількість матеріалу є ефективною для попередження, полегшення або покращення одного або декількох симптомів захворювання або стану і/або для пролонгування виживання суб'єктів, що лікуються.

Як тут використовується, термін "модулювання" або «модулювати» стосується дії по зміні біологічної активності, особливо біологічної активності пов'язаної з певною біомолекулою, такою як протеїнкіназа. Наприклад, агоніст або антагоніст певної біомолекули модулює активність цієї біомолекули, наприклад, ферменту, шляхом збільшення (наприклад агоніст, активатор), або зменшення (наприклад антагоніст, інгібітор) активності біомолекули, такої як фермент. Така активність зазвичай описується за допомогою термінів інгібування концентрація (IC₅₀), або ефективна концентрація (EC₅₀) сполуки для інгібітора або активатора, відповідно, порівняно до, наприклад, ферменту.

В контексті використання, тестування або скринінг сполук, що є або можуть бути модуляторами, термін "контактування" означає, що сполука(и) вводять у достатнє наближення до певної молекули, комплексу, клітини, тканини, організму або іншого специфічного матеріалу, що може спричинити потенційну взаємодію і/або хімічну реакцію між сполукою і іншим специфічним матеріалом.

Даний винахід стосується сполук Формули III і всіх суб-генеричних структур цих сполук, включаючи сполуки Формули IIIa-m і всі їх суб-генеричні структури, включаючи всі солі, проліки, таутомери та ізомери, що є модуляторами протеїнкіназ, наприклад без обмежень, сполуки, що модулюють щонайменше одну з кіназ, які вибирають з групи,

що містить B-Raf, c-Raf-1, Fms, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Kit і будь-які мутації цих кіназ і застосування цих сполук для лікування захворювань і станів.

II. Мішені кіназ і показання сполук винаходу

Протеїнкінази грають ключові ролі при передачі біохімічних сигналів різними біологічними шляхами. Описані більш ніж 500 кіназ і окремі кінази широко використовують для лікування захворювань і станів, включаючи, наприклад без обмеження, рак, серцевосудинні хвороби, запальні захворювання, неврологічні захворювання і інші захворювання і стани. По суті, кінази представляють собою важливі контрольні пункти для призначення невеликих молекул з метою лікування. Окремі цільові протеїнкінази, охоплені межами даного винаходу є наступними:

B-Raf: Цільова кіназа B-Raf (B1 гомолог вірусного онкогену v-raf мишачої саркоми) є серін/треоніновою кіназою з молекулярною вагою 84,4 кДа, яку кодує хромосома 7q34 (символ: BRAF). Зрілий протеїн містить домени RBD (Ras зв'язуючий домен), C1 (консервативна область 1 протеїнкінази C) і STK (серін/треонінова кіназа). Цільова кіназа B-Raf включає будь-які мутації B-Raf, такі як заміна Val<600> на Glu<600> (V600E мутант).

Показання для модулювання активності B-Raf, включаючи активність V600E B-Raf, для лікування патологічних станів включають, не обмежуючись, неврологічні захворювання, такі як ішемічний інсульт, судинна деменція, травма голови, травма спинного мозку, хвороба Альцгеймера (AD), хвороба Паркінсона; неопластичні захворювання включаючи, але не обмежуючись такими як, меланома, гліома, саркома, карцинома (наприклад легені, грудей, підшлункової залози, нирки), лімфома (наприклад гістіоцитарна лімфома) і рак щитовидної залози, легені (наприклад дрібноклітинний рак легені), печінки, грудей, ободової кишки і яєчника, нейрофіброматоз, мієлодисплазійний синдром, лейкемія, ангіогенез пухлини; біль невропатичного або запального походження, включаючи гострий біль, хронічний біль і мігрень; серцево-судинні захворювання включаючи серцева недостатність, гіпертрофія серця, тромбоз (наприклад синдроми тромботичної мікроангіопатії), атеросклероз, реперфузійне пошкодження; запалення включаючи, але не обмежуючись такими як, псоріаз, полікістозне захворювання нирок (PKD), артрит і аутоімунні захворювання і стани, остеоартрит, ендометріоз, рубцювання, рестеноз судин, фіброзні розлади, ревматоїдний артрит, запальне захворювання кишечнику (IBD); імунодефіцитні захворювання, відторгнення органів після трансплантації, хвороба «трансплантат проти хазяїна»; захворювання нирок або простати включаючи діабетична нефропатія, склероз нирок, гломерулонефрит, гіперплазія простати; метаболічні розлади, ожиріння; інфекція, включаючи, але не обмежуючись такими як *Helicobacter pylori* і *Influenza virus*, лихоманка, сепсис; легеневі захворювання включаючи хронічна обструктивна хвороба легенів (COPD) і гострий респіраторний дистрес-синдром (ARDS); генетичні захворювання з патологіями розвитку, такі як синдром Нунан, синдром Костелло, скелетно-шкірно-

лицевий синдром, синдром leopard, кардіо-шкірно-лицевий синдром (CFC) і синдром нервового гретинця, аномалії, що спричиняють серцевосудинні, скелетні, кишкові, шкірні захворювання, а також захворювання волосся та ендокринної системи.

c-Raf-1: Цільова кіназа c-Raf-1 (1 гомолог вірусного онкогену v-raf мишачої саркоми) представляє собою STK з молекулярною вагою 73,0 кДа, яку кодує хромосома 3p25 (символ: RAF1). c-Raf-1 може діяти на мітохондрію за допомогою BCL2 (тобто, онкогену B-клітинної лейкемії 2), яка є регулятором апоптотичної загибелі клітин. Активація c-Raf-1 покращує BCL2-опосередковану стійкість до апоптозу і c-Raf-1 фосфорилує BAD (BCL2-зв'язуючий білок). c-Raf-1 бере участь у розвитку карциноми, включаючи карциному клітин товстої кишки, яєчника, легені і нирки. C-Raf-1 є також залученим як важливий медіатор при ангіогенезі пухлини (Hood та ін., 2002, Science 296, 2404). C-Raf-1 інгібітори також можуть бути корисними для лікування гострої мієлоїдної лейкемії і мієлодисплазійних синдромів (Crump, CurrPharm Des 2002, 8(25):2243-8). Raf-1 активатори можуть бути корисними для лікування нейроендокринних пухлин, таких як медулярний рак щитовидної залози, карциноїд, дрібноклітинний рак легені і феохромоцитом (Kunnimalaiyaan та ін., Antipark Drugs 2006, 17(2): 139-42).

Fms: Цільова Fms кіназа (котяча саркома МакДонах) є членом родини генів первинно виділених Сюзан МакДонах (Susan McDonough) зі штаму котячого вірусу саркоми. Fms є трансмембранною тирозинкіназою з молекулярною вагою 108,0 кДа, яку кодує хромосома 5q33,2-q33,3 (символ: CSF1R). Структура трансмембранного рацептора Fms включає два Ig-подібні домени, IgC2-подібний домен, два додаткові Ig-подібні домени, TM домен і TK домен.

Присутність c-fms пов'язують з набором різних типів захворювань. Fms пов'язують з розладами імунної системи, включаючи ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак (SLE), гранульоматоз Вегенера і відторгнення трансплантованого органу, запальними захворюваннями, включаючи такі як хронічна обструктивна хвороба легенів (COPD), емфізема і атеросклероз, метаболічними розладами, включаючи інсулінорезистентність, гіперлікемію і ліполіз, розладами структури кісток або мінералізації, включаючи остеопороз, збільшений ризик виникнення перелому, гіперкальціємія і метастази у кістках, захворюваннями нирок, включаючи нефрит (наприклад гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит, люпус-нефрит), тубулярний некроз, пов'язані з діабетом ниркові ускладнення і гіпертрофія і раком, включаючи множинну мієлому, гостру мієлоїдну лейкемію, хронічну мієлоїдну лейкемію (CML), рак грудей і яєчників.

Jnk1: Цільовою Jnk1 кіназою (c-Jun кіназа 1) є серін/треонінова кіназа з молекулярною вагою 48,3 кДа, яку кодує хромосома 10q11,22 (символ: MAPK8), також відома як протеїнкіназа 8. Jnk1 є мітоген-активованою протеїнкіназою (тобто, MARK), яка утворює родину серін/треонінових протеїнкіназ, які беруть участь в роботі великої сигнальної системи, за допомогою якої клітини

перетворюють зовнішньоклітинні стимули у внутрішньоклітинні відповіді. Jnk1 бере участь у розвитку діабету 1 типу, діабету 2 типу, метаболічного синдрому, ожиріння і жирової дегенерації печінки.

Jnk2: Цільова кіназа Jnk2 (c-Jun кіназа 2) є серін/треоніновою кіназою з молекулярною вагою 48,1 кДа, яку кодує хромосома 5q35 (символ: MARK9). Jnk2 бере участь у розвитку атеросклерозу.

Jnk3: Цільова кіназа Jnk3 (c-Jun кіназа 3) є серін/треоніновою кіназою з молекулярною вагою 52,6 кДа, яку кодує хромосома 4q21-q22 (символ: MARK10). Jnk3 інгібітори є потенційними засобами для лікування запальних захворювань, включаючи аутоімунні захворювання, такі як ревматоїдний артрит, синдром подразненого кишечника, хвороба Крона, системний червоний вовчак, синдром Шегрена, псоріаз і множинний склероз, запальні захворювання дихальних шляхів, такі як астма, алергія, фіброз легенів і хронічна обструктивна хвороба легенів і запалення інших органів, такі як запалення ЦНС, панкреатит, нефрит і гепатит; неврологічні захворювання, такі як інсульт, цереброваскулярна ішемія і нейродегенеративні хвороби, такі як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера і хвороба Гантінгтона; і неопластичні захворювання, такі як пухлини простати і мієлоїд-на лейкоїд.

Kit: Цільова Kit кіназа (вірусний онкоген котячої саркоми Гарді-Цукермана 4) є трансмембранною тирозинкіназою з молекулярною вагою 109,9 кДа, яку кодує хромосома 4q12 (символ: KIT). Рецептор протейнових тирозинкіназ (RPTK) регулює ключові каскади передачі сигналів, які контролюють ріст і проліферацію клітин. Рецептор c-kit Фактора Стволових Клітин (SCF) представляє собою трансмембранний RPTK типу III, який включає п'ять зовнішньоклітинних імуноглобулінових (IG) доменів, один трансмембранний домен і розщеплений домен цитоплазматичної кінази, відділений сегментом введення кінази. Kit відіграє важливу роль у розвитку меланоцитів, тучних, статевих і гематопоетичних клітин.

Аберантна експресія і/або активація Kit залучена у різноманітних патологічних станах. Kit пов'язують з пухлинами тучних клітин, дрібноклітинним раком легені, раком яєчка, кишково-шлунковими стромальними пухлинами (GIST), гліобластомами, астроцистомами, нейробластомами, карциномами статевих шляхів у жінок, саркомами нейроектодермального походження, карциномами товстої кишки, карциномою на місці, неоплазією клітин Шванна, пов'язаною з нейрофіброматозом, гострою мієлоцитарною лейкоїєю, гострою лімфоцитарною лейкоїєю, хронічною мієлогенною лейкоїєю, мастоцитозом, меланою і пухлинами тучних клітин у собак і запальними захворюваннями, включаючи астму, ревматоїдний артрит, алергічний риніт, множинний склероз, синдром подразненого кишечника, відторгнення трансплантованого органу і гіперезинофілію.

III. Аналізи активності кіназ

Деякі різні аналізи активності кіназ можуть застосовуватись для визначення активних модулаторів і/або визначення специфічності модулатора

до конкретної кінази або групи кіназ. Додатково до методик аналізів, наведених далі у Прикладах, будь-який спеціаліст у даній галузі знатиме інші методики аналізу, які можуть бути застосовані і зможе змінити процедуру аналізу під конкретне застосування. Наприклад, численні публікації щодо кіназ описують застосовувані методики аналізу. При визначенні активності кіназ, переважні сполуки даного винаходу (сполуки Формули III) матимуть значення IC_{50} або EC_{50} менші ніж 10 мкМ, також менші ніж 1 мкМ, також менші ніж 100 нМ, також менші ніж 10 нМ або менше ніж 1 нМ.

IV. Методики органічного синтезу

У рівні техніки існує широкий набір методик органічного синтезу для одержання сполук Формули III. Багато з цих способів органічного синтезу детально описані у стандартних джерелах, якими користуються спеціалісти у даній галузі. Одним з прикладів таких джерел є підручник Марча (March, 1994, *Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure*, New York, McGraw Hill).

V. Альтернативні форми сполук або похідні

Сполуки наведені тут описані за допомогою генеричних загальних формул, і також окремо конкретних сполук. Додатково, сполуки винаходу можуть існувати у вигляді різних форм або похідних, які знаходяться у межах даного винаходу. Вони включають, наприклад, таутомери, стереоізомери, рацемічні суміші, регіоізомери, солі, проліки (наприклад, естери карбонових кислот), сольватні форми, різні кристалічні форми або поліморфи і активні метаболіти.

(а) Таутомери, стереоізомери, регіоізомери і сольватні форми

Зрозуміло, що деякі сполуки можуть проявляти таутомерні властивості. У таких випадках, наведені тут формули зображують тільки одну з можливих тавтомерних форм. Таким чином, слід розуміти, що наведені тут формули представляють будь-яку тавтомерну форму зображеної сполуки і не обмежуються лише окремими тавтомерними формами, зображеними структурними формулами.

Подібним чином, деякі сполуки даного винаходу можуть існувати як стереоізомери, тобто мають однаковий порядок приєднання всіх ковалентно зв'язаних атомів, однак різну просторову орієнтацію цих атомів. Наприклад, сполуки можуть бути оптичними стереоізомерами, що містять один, або більшу кількість хіральних центрів і тому, можуть існувати у двох або більшій кількості стереоізомерних форм (наприклад енантіомери або діастереомери). Отже, такі сполуки можуть існувати як окремі стереоізомери (тобто, по суті вільні від інших стереоізомерів), рацемати, і/або суміші енантіомерів і/або діастереомерів. Як наступний приклад, стереоізомери включають геометричні ізомери, такі як цис- або транс- розташування замісників на сусідніх атомах вуглецю подвійного зв'язку. Всі такі окремі стереоізомери, рацемати і їх суміші знаходяться в рамках даного винаходу. Якщо не зазначено інакше, всі такі стереоізомерні форми є включеними до наведених тут формул.

У деяких втіленнях, хіральна сполука даного винаходу знаходиться у формі, що містить щонайменше 80% одного ізомеру (60% енантіомерний

надлишок ("е.н.") або діастеромерний 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.). Загальнозрозумілим для спеціалістів у даній галузі є те, що оптично чиста сполука, що має один хіральний центр, по суті складається з одного із двох можливих енантіомерів (тобто, є енантіомерно чистою) і оптично чиста сполука, яка має більш ніж один хіральний центр, є одночасно і діастеромерно і енантіомерно чистою. У деяких втіленнях, сполука знаходиться в оптичночистому вигляді.

Для сполук, синтез яких включає приєднання однієї групи до подвійного зв'язку, зокрема подвійного зв'язку вуглець-вуглець, приєднання може відбуватись по будь-якому з атомів подвійного зв'язку. Для таких сполук, даний винахід включає обидва такі регіоізомери.

Додатково, формули включають як сольватовані, так і несольватовані форми наведених структур. Наприклад, зображені структури включають як гідратовані, так і негідратовані форми. Інші приклади сольватів включають наведені структури у комплексі з з придатним розчинником, таким як ізопропанол, етанол, метанол, ДМСО, етилацетат, оцтова кислота, або етаноламін.

(b) Проліки і метаболіти

Додатково до наведених формул і описаних тут сполук, винахід також включає проліки (загальнофармацевтично прийнятні проліки), активні метаболічні похідні (активні метаболіти) і їх фармацевтично прийнятні солі.

Проліки є сполуками або їх фармацевтично прийнятними солями, що при засвоєнні у фізіологічних умовах або коли при перетворенні шляхом сольволізу, утворюють бажану активну сполуку. Проліки включають, без обмеження, естери, амідні, карбамати, карбонати, уреїди, сольвати, або гідрати активної сполуки. Типово, проліки є неактивними, або менш активними ніж активна сполука, але можуть мати одну, або більше переважних властивостей при зберіганні, призначенні і/або метаболічних властивостей. Наприклад, деякі проліки є естерами активної сполуки; при метаболізмі, естер група відщеплюється з утворенням активної сполуки. Також, деякі проліки активуються ферментами з утворенням активної сполуки, або сполуки яка, при подальшому перетворенні, утворює активну сполуку.

В цьому контексті, загальним прикладом проліків є алкіловий естер карбонової кислоти. Відносно сполук Формули III, наступні приклади включають, без обмеження, амідне або карбаматне похідне у 1-положенні азоту азаіндольного ядра.

Як описано у *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001), проліки можуть бути розділені на дві категорії, що однак не виключають одна одну, проліки біопередники і проліки з тимчасовою групою-носієм. Загалом, проліки-біопередники є неактивними, або менш активними сполуками порівняно з відповідною активною лікарською сполукою, що містить одну або більше захисних груп і перетворюються в активну

форму шляхом метаболічного розщеплення або сольволізу. Як активна лікарська форма, так і будь-які утворені продукти метаболізму повинні мати прийнятно низьку токсичність. Типово, утворення активної лікарської сполуки включає метаболічний процес або реакцію одного з наступних типів:

Окиснювальні реакції: Окиснювальні реакції представлені без обмеження такими реакціями як окиснення спиртового, карбонільного і кислотного залишків, гідроксилування аліфатичних атомів вуглецю, гідроксилування аліциклічних атомів вуглецю, окиснення ароматичних атомів вуглецю, окиснення вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків, окиснення азотвмісних функціональних груп, окиснення кремнію, фосфору, арсену і сірки, окиснювальне N-деалкілювання, окиснювальне O- і S-деалкілювання, окиснювальне деамінування, та інші окиснювальні реакції.

Відновлювальні реакції: Відновлювальні реакції представлені без обмеження такими реакціями як відновлення карбонільних залишків, відновлення спиртових залишків і вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків, відновлення азотвмісних функціональних груп і інші реакції відновлення.

Реакції без зміни ступеня окиснення: Реакції без зміни ступеня окиснення представлені без обмеження такими реакціями як гідроліз естерів і етерів, гідролітичне розщеплення азот-вуглецевих простих зв'язків, гідролітичне розщеплення неароматичних гетероциклів, гідрогенування і дегідрогенування неординарних зв'язків, нові сполучення атомів в результаті реакцій дегідрогенування, гідролітичне дегалогенування, видалення молекули галогеноводню і інші подібні реакції.

Проліками з тимчасовою групою-носієм, є лікарські сполуки що містять транспортну групу, яка наприклад, покращує засвоєння і/або локалізацію при доставці у місце дії. Для таких проліків з групою носієм бажано, щоб зв'язок між лікарським засобом і транспортною групою був ковалентним, пролікарська сполука була неактивною або менш активною ніж лікарська, пролікарська сполука і транспортна група, що далі відщеплюється були прийнятно нетоксичними. Для проліків де транспортна група призначена для покращення засвоєння, відщеплення транспортної групи як правило повинне бути швидким. В інших випадках, бажаним є застосування групи, що забезпечує повільне вивільнення лікарської сполуки, такої наприклад, як деякі полімери, або інші групи, такі як циклодекстрини (див., наприклад, Cheng та ін., у патентній публікації США № 20040077595, заявка № 10/656,838, включеній тут за допомогою посилання). Такі проліки з тимчасовою групою-носієм, часто є переважними при виготовленні лікарських засобів для орального призначення. Проліки з тимчасовою групою-носієм, можуть, наприклад, застосовуватись для покращення однієї або більшої кількості наступних властивостей: збільшення ліпофільності, збільшення тривалості фармакологічного ефекту, збільшення сайт-специфічності, зменшення токсичності і побічних реакцій, і/або покращення властивостей при виготовленні композиції (наприклад, стабільності, водорозчинності,

зменшення небажаних органолептичних або фізікохімічних властивостей). Наприклад, ліпофільність може бути покращена за рахунок естерифікації гідроксильної групи ліпофільними карбоновими кислотами, або карбоксильної групи спиртами, наприклад, аліфатичними спиртами. Wermuth, *supra*.

Проліки можуть перетворюватись у активну сполуку в одну стадію або через одну або більше проміжних форм, які самі по собі можуть мати активність, або бути неактивними.

Метаболіти, наприклад, активні метаболіти перекликаються із проліками описаними вище, наприклад, з проліками-біопередниками. Отже, такі метаболіти фармакологічно активними сполуками або сполуками, що далі метаболізуються у фармакологічно активні сполуки, в результаті метаболічних процесів в тілі суб'єкта. Серед таких сполук активні метаболіти представляють собою фармакологічно активні похідні. Проліки є загалом неактивними або мають нижчу активність ніж продукти їх метаболізму. У випадку активних метаболітів, сполука-попередник може бути як активною сполукою, так і неактивною пролікарською сполукою.

Проліки і активні метаболіти можуть бути ідентифіковані за допомогою загальновживаних методик, відомих з рівня техніки. Див., наприклад, Bertolini та ін., 1997, *J Med Chem* 40:2011-2016; Shan та ін., *J Pharm Sci* 86:756-757; Bagshawe, 1995, *Drug Dev Res* 34:220-230; Wermuth, *supra*.

(с) Фармацевтично прийнятні солі

Сполуки можуть переводити або одержувати у формі фармацевтично прийнятних солей. Фармацевтично прийнятні солі є нетоксичними у кількостях і концентраціях в яких їх призначають. Одержання таких солей полегшувати фармакологічне застосування шляхом змінення фізичних властивостей сполуки без втрати фізіологічної активності. Корисні зміни фізичних властивостей включають зниження температури плавлення для полегшення проникнення крізь слизову оболонку при відповідному призначенні і покращення розчинності для призначення більш високих концентрацій лікарського засобу.

Фармацевтично прийнятні солі включають кислотно-адитивні солі такі як сульфати, хлориди, гідрохлориди, фумарати, малеати, фосфати, сульфамати, ацетати, цитрати, лактати, тартрати, метансульфонати, етансульфонати, бензолсульфонати, п-толуолсульфонати, циклогексилсульфамати і хінати. Фармацевтично прийнятні солі можуть бути одержані взаємодією з кислотами, такими як хлорводнева кислота, maleїнова кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, сульфамінова кислота, оцтова кислота, лимонна кислота, молочна кислота, винна кислота, малінова кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, циклогексилсульфамінова кислота, фумарова кислота і хінна кислота.

Фармацевтично прийнятні солі також включають основно-адитивні солі, які є похідними таких основ як бензатин, хлорпрокаїн, холін, діетаноламін, етаноламін, трет-бутиламін, етилендіамін,

меглумін, прокаїн, алюміній, кальцій, літій, магній, калій, натрій, амоній, алкіламін і цинк, коли сполука містить кислотні функціональні групи, такі як карбоксильна або фенольна. Наприклад, див. Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, p. 1457, 1995. Такі солі можуть бути одержані за допомогою відповідних основ.

Фармацевтично прийнятні солі одержують за допомогою загальновідомих методик. Наприклад, сполуки у вигляді вільної основи розчиняють у придатному розчиннику, який представляє собою водний або водно-спиртовий розчин, що містить відповідну кислоту і потім виділяють випаровуванням розчинника. У іншому прикладі, сіль одержують взаємодією вільної основи і кислоти у придатному органічному розчиннику.

Отже, наприклад, якщо сполука є основою, то бажану фармацевтично прийнятну сіль одержують будь-яким способом, відомих з рівня техніки, наприклад, взаємодією вільної основи з неорганічною кислотою, такою як хлорводнева кислота, бромводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і подібні, або з органічною кислотою, такою як оцтова кислота, maleїнова кислота, бурштинова кислота, мигдалева кислота, фумарова кислота, малінова кислота, піровиноградна кислота, щавелева кислота, гліколева кислота, саліцилова кислота, піранозидові кислоти, такі як глюкуронова кислота або галактуронова кислота, альфа-гідроксикислоти, такі як лимонна кислота або винна кислота, амінокислоти, такі як аспарагінова кислота або глутамінова кислота, ароматичні кислоти, такі як бензойна кислота або корична кислота, сульфонові кислоти, такі як п-толуолсульфонова кислота або етансульфонова кислота, або подібні.

Подібним чином, якщо сполука є кислотою, то бажану фармацевтично прийнятну сіль одержують будь-яким придатним способом, наприклад, взаємодією кислоти з неорганічною або органічною основою, такою як амін (первинний, вторинний або третинний), гідроксид лужного або лужноземельного металу, або подібними. Ілюстративні приклади придатних солей включають органічні солі похідні амінокислот, таких як L-глутин, L-лізін і L-аргінін, аміак, первинні, вторинні або третинні аміни і циклічні аміни, такі як гідроксиетилпіролідін, піперидин, морфолін і піперазин і неорганічні солі похідні натрію, кальцію, калію, магнію, марганцю, заліза, міді, цинку, алюмінію і літію. Наступні приклади фармацевтично прийнятних солей сполук Формули I включають, без обмеження, їх мононатреві і біскалієві солі.

Фармацевтично прийнятні солі різних сполук можуть знаходитись у вигляді комплексних сполук. Приклади комплексних сполук включають комплекс з 8-хлортеофіліном (аналогічно до, наприклад, дименгідринату: комплекс дифенгідраміну 8-хлортеофіліну (1:1); Драмамін) і різноманітні комплекси включення циклодекстрину.

Якщо не зазначено інше, сполуки описані тут включають і фармацевтично прийнятні солі таких сполук.

(d) Поліморфні форми

У випадку, якщо сполуки винаходу є твердими речовинами, спеціалісту в даній галузі буде зрозуміло, що сполуки і їх солі можуть існувати у вигляді різних кристалічних або поліморфних форм, які знаходяться в рамках даного винаходу і формули винаходу.

VI. Призначення

Сособи і сполуки відповідно до винаходу будуть типово застосовуватись для лікування людських суб'єктів. Однак, вони також можуть застосовуватись при подібних або ідентичних призначеннях для лікування тваринних суб'єктів. В цьому контексті, терміни "суб'єкт", "тваринний суб'єкт" і подібні означають людину і інших хребетних, наприклад ссавців, таких як примати, спортивні тварини, тварини, що мають комерційний інтерес, такі як велика рогата худоба, фермерські тварини, такі як коні, або домашні тварини, такі як собаки і коти.

Придатні дозовані форми, частково залежать від застосування або способу призначення, наприклад, орально, крізьшкірно, крізь слизову оболонку, за допомогою інгаляції або ін'єкції (парентерально). Такі дозовані форми повині сприяти досягнення сполукою клітин-мішеней. Інші фактори є добре відомими з рівня техніки і включають такі міркування як токсичність і дозовані форми з уповільненим вивільненням сполуки або композиції. Існуючі загальновідомі техніки і композиції можна знайти у The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005 (наведено тут за допомогою посилання).

Сполуки даного винаходу, тобто сполуки Формули III, можуть знаходитись у вигляді фармацевтично прийнятних солей.

Для виготовлення композиції можуть застосовуватись носії або екціпієнти. Носії або екціпієнти обирають для полегшення призначення сполук. Приклади носіїв включають карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри, такі як лактоза, глюкоза, або сахароза, або різні типи крохмалю, похідні целюлози, желатин, рослинні олії, поліетиленгліколи і фізіологічно сумісні розчинники. Приклади фізіологічно сумісних розчинників включають стерильні розчини, а саме воду для ін'єкції (WFI), фізіологічний сольовий розчин і розчин декстрози.

Сполуки можуть бути введені різними способами, включаючи внутрішньовенний, внутрішньочеревинний, підшкірний, внутрішньом'язовий, оральний, крізь слизову оболонку, ректальний, крізьшкірний, або за допомогою інгаляції. Оральне призначення є переважним. Для орального призначення, наприклад, сполуки можуть входити до складу відомих оральних дозованих форм, таких як капсули, таблетки і рідкі препарати, такі як сиропи, еліксири і концентровані краплі.

Для застосування в інгаляторах, сполуки винаходу можуть знаходитись у вигляді сухого порошку або придатного розчину, суспензії, або аерозолі. Порошки і розчини можуть містити придатні добавки, відомі з рівня техніки. Наприклад, порошки можуть включати придатну порошкову основу, таку як лактоза або крохмаль і розчини можуть містити пропіленгліколь, стерильну

воду, етанол, хлорид натрію і інші добавки, такі як кислоти, луги і буферні солі. Такі розчини або суспензії можуть бути призначені шляхом вдихання через спрей, пульверизатор, аерозольний інгалятор, або розпилювач і подібні. Сполуки винаходу можуть також застосовуватись у комбінації з іншими лікарськими засобами, які вводять через інгаляцію, наприклад кортикостероїди, такі як флутиказон пропіонат, беклометазон дипропіонат, триамхінолону ацетонід, будесонід і мометазон фуроат; бета-агоністи, такі як альбутерол, сальметерол і формотерол; антихолінергічні агенти, такі як іпратопрію або тіотропію бромід; судинорозширювальні засоби, такі як трепростинал і ілопрост; ферменти, такі як ДНКаз; терпєвтичні білки; імуноглобулінові антитіла; олігонуклеотиди, такі як одониткова або двониткова ДНК або РНК, малі інтерферуючі РНК; антибіотики, такі як тобраміцин; антагоністи мускаринових рецепторів; антагоністи лейкотриєну; антагоністи цитокінів; інгібітори протеази; кромолін натрій; недокрил натрій; і натрій хромоглікат.

Фармацевтичні композиції для орального застосування можуть бути одержані, наприклад, поєднанням активної сполуки з твердим екціпієнтом, необов'язково з подрібненням одержаної суміші і переробки її в гранули, після додавання придатних допоміжних речовин для одержання, за бажанням, таблеток або ядер драже. Придатними екціпієнтами є, зокрема, наповнювачі, такі як цукри, включаючи лактозу, сахарозу, маніт, або сорбіт; композиції целюлози, наприклад, кукурудзяний крохмаль, пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль, картопляний крохмаль, желатин, трагакантова камідь, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза (СМС), і/або полівінілпіролідон (PVP: повідон). За бажанням, можуть додаватись дезінтегруючі агенти, такі як зшитий полівінілпіролідон, агар, або альгінова кислота, або її сіль, така як альгінат натрію.

Ядра для драже мають придатні покриття. З цією метою, можуть застосовуватись концентровані розчини цукру, які необов'язково можуть містити, наприклад, гуміарабік, тальк, полівінілпіролідон, карбопол гель, поліетиленгліколь (PEG), і/або діоксид титану, розчини глазури і придатні органічні розчинники або суміші розчинників. До покриттів таблеток або драже можуть бути додані барвники або пігменти з метою ідентифікації або характеристики різних дозувань активної сполуки.

Фармацевтичні композиції, для орального призначення включають тверді желатинові капсули (з двох половинок), м'які суцільні желатинові капсули, що містять пластифікатор, такий як гліцерин або сорбіт. Тверді капсули можуть містити активні інгредієнти з додаванням наповнювача, такого як лактоза, зв'язувальних агентів, таких як крохмаль, і/або змащувальні речовини, такі як тальк або стеарат магнію і, необов'язково, стабілізатори. У м'яких капсулах, активні сполуки можуть бути розчиненими або суспендованими у придатних рідинах, таких як жирні масла, рідкий парафін, або рідкі поліетиленгліколи (PEG). Додатково, можуть бути додані стабілізатори.

Альтернативно, можуть застосовуватись ін'єкції (парентеральне призначення), наприклад, внутрішньом'язові, внутрішньовенні, внутрішньочеревинні, і/або підшкірні. Для ін'єкцій, сполуки винаходу одержують у вигляді стерильних водних розчинів, переважно у фізіологічно сумісних буферах або розчинах, таких як фізіологічний розчин, розчин Хенка, або розчин Рінгера. Додатково, сполуки можуть бути одержані у вигляді твердих форм для повторного розчинення або суспендування безпосередньо перед застосуванням. Також можуть бути виготовлені ліофілізовані форми.

Призначення також може відбуватись крізь слизову оболонку, місцево, або крізьшкірно. При призначенні крізь слизову оболонку, місцевому або крізьшкірному призначенні, у складі композиції застосовують відповідні до наявного бар'єру пенетранти. Такі пенетранти є загально відомими з рівня техніки і включають, наприклад, для призначення крізь слизову оболонку, солі жовчі і похідні фузидової кислоти. Додатково, для покращення проникнення можуть застосовуватись поверхнево-активні речовини. Призначення крізь слизову оболонку, наприклад, може відбуватись шляхом назальних спреїв або супозиторіїв (ректальних або вагінальних). Місцеві композиції даного винаходу переважно виготовляють у вигляді олій, кремів, лосьйонів, мазів і подібних, обираючи відповідні відомі у рівні техніки носії. Придатні носії включають рослинні або мінеральні олії, медичний вазелін (білий м'який парафін), розгалужені жири або олії, тваринні жири і високомолекулярні спирти (довші за C₁₂). Переважними носіями є ті в яких розчиняється активна сполука. Можуть використовуватись емульгатори, стабілізатори, прибиращі вологі і антиоксиданти, а також за потреби - барвники і ароматизатори. Креми для місцевого застосування переважно виготовляють з суміші мінеральних масел, емульгованого бджолиного воску і

води, до якої домішують активний інгредієнт, розчинений у невеликій кількості розчинника (наприклад, олії). Додатково, крізьшкірне призначення може включати застосування крізьшкірного пластиру або пов'язки, такі як пов'язка, насичена активною сполукою і необов'язково одним або більшою кількістю носіїв або розріджувачів, відомих з рівня техніки. При призначенні в формі крізьшкірної системи доставки, призначення звичайно буде безперервним, на відміну від переривчастого звичайного режиму дозування.

Кількість сполуки, необхідної для введення пацієнтові визначають за допомогою стандартних процедур, беручи до уваги такі фактори як значення IC₅₀ сполука, період напіввиведення сполуки, вік, розмір і вага об'єкта і вид та тяжкість захворювання. Важливість цих та інших факторів є добре відомою спеціалістам у даній галузі. Загалом, а дозування складатиме від 0,01 до 50 мг/кг, переважно від 0,1 до 20 мг/кг ваги суб'єкта. Можуть застосовуватись множинні дози.

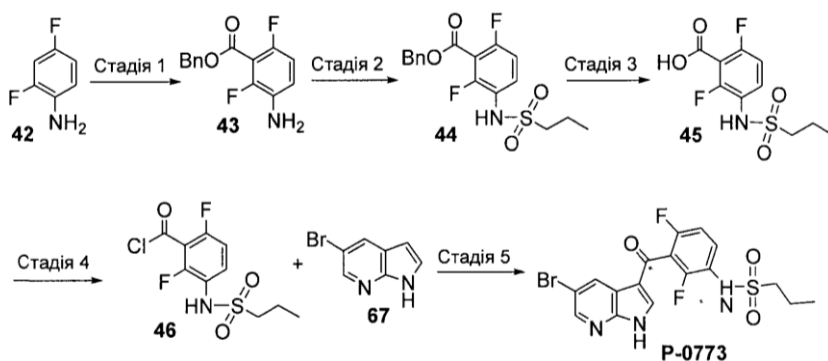
Приклади

Приклади відповідно до даного винаходу описані нижче. У більшості випадків, можуть застосовуватись альтернативні техніки. Приклади наведені тут з метою ілюстрації і не обмежують обсягу винаходу. У деяких прикладах, мас-спектрометричні дані, наведені для сполуки, можуть мати більш ніж одне значення, завдяки ізотопному розподілу атомів у молекулі, наприклад у сполуках, заміщених бромом або хлором.

Приклад 1: Синтез [3-(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-аміду пропан-1-сульфонової кислоти P-0773 і пов'язаних з ним сполук.

Сполуку P-0773 синтезували у п'ять стадій з 2,4-дифторфеніламіну 42, як це представлено на Схемі 13.

Схема 13



Стадія 1 - Одержання бензилового естеру 3-аміно-2,6-дифторбензойної кислоти (43):

До 2,4-дифторфеніламіну (42, 5,11 мл, 50,7 ммоль) в тетрагідрофурані (250 мл), при охолодженні на бані сухий лід/ацетон в атмосфері азоту, повільно додавали н-бутиллітій (1,60 М в гексані, 34 мл, 54,4 ммоль). Через 30 хвилин до реакційної суміші повільно додавали 1,2-Біс-(хлордиметилсиланіл)-етан (11,5 г, 53,4 ммоль), розчинений в тетрагідрофурані (40 мл). Через 1

годину, до реакційної суміші повільно додавали н-бутиллітій (1,60 М в гексані, 31,9 мл, 51,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин і залишали при кімнатній температурі на 40 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до -78°C, далі повільно додавали н-бутиллітій (1,60 М в гексані, 35,1 мл, 56,2 ммоль). Через 70 хвилин до реакційної суміші додавали бензилхлорформіат (7,97 мл, 55,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом ночі, далі додавали 2 N

HCl (120 мл). Реакційну суміш залишали при кімнатній температурі на 2 години. Органічний шар відділяли. Водний шар підлугували карбонатом калію і екстрагували етилацетатом. Органічні шари об'єднували і промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, відфільтровували і концентрували. Бажану сполуку виділяли за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан 20%), одержуючи безбарвну олієподібну речовину (43, 10,6 г, 79,7%). МС(ЕІ) $[M+H]^+$ = 264,1.

Стадія 2 - Одержання бензилового естеру 2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензойної кислоти (44):

До бензилового естеру 3-аміно-2,6-дифторбензойної кислоти (43, 6,00 г, 22,8 ммоль) в метиленхлориді (150 мл) додавали піридин (2,76 мл, 34,2 ммоль) і пропан-1-сульфонілхлорид (3,80 мл, 33,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Далі реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, відфільтровували і концентрували. Бажану сполуку виділяли за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, одержуючи безбарвну олієподібну речовину (44, 7,0 г, 83,1%). МС(ЕІ) $[M+H]^+$ = 370,1.

Стадія 3 - Одержання 2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензойної кислоти (45):

До бензилового естеру 2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензойної кислоти (44, 2,0 г, ммоль) в метанолі (30 мл) додавали 20% гідроксид паладію на вугіллі (100 мг). Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню при тиску 1 атм. протягом 15 хвилин. Реакційну суміш відфільтровували і концентрували, одержуючи тверду речо-

вину білого кольору 45, яку застосовували на наступній Стадії.

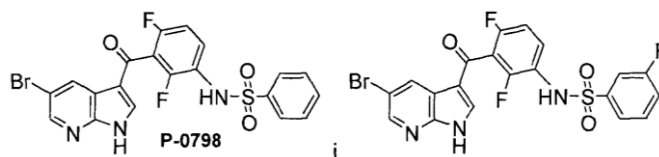
Стадія 4 - Одержання 2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензоїлхлориду (46):

До 2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензойної кислоти (45, 1,50 г, 5,4 ммоль) додавали толуол (7 мл) і тіонілхлорид (15 мл, 0,21 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували, одержуючи неочищену сполуку, яку застосовували на наступній Стадії.

Стадія 5 - Одержання [3-(5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-аміду пропан-1-сульфонової кислоти (P-0773):

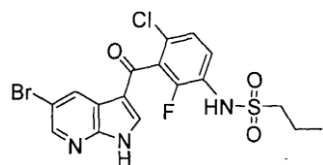
До трихлориду алюмінію (8,89 г, 66,7 ммоль) додавали метиленхлорид (150 мл) в атмосфері азоту при температурі нижчій за 5°C. Далі додавали 5-бром-7-азаіндол (67, 1,64 г, 8,34 ммоль) в метиленхлориді (20 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 60 хвилин і додавали 2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензоїлхлорид (46, 3,50 г, 11,8 ммоль) в метиленхлориді (20 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 6 годин і залишали при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, відфільтровували і концентрували. Бажану сполуку виділяли за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (метиленхлорид/метанол 5%), одержуючи тверду речовину білого кольору (P-0773, 1,2 г, 31,4%). МС(ЕІ) $[M+H]^+$ = 460,0, 462,0.

[N-[3-(5-Бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-бензолсульфонамід P-0798 і N-[3-(5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-3-фторбензолсульфонамід



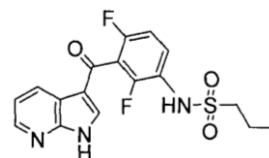
одержували за Схемою 13, замінюючи пропан-1-сульфонілхлорид бензолсульфонілхлоридом і 3-фторбензолсульфонілхлоридом, відповідно, на Стадії 2. P-0798 МС(ЕІ) $[M+H]^+$ = 489,9, 491,9.

[3-(5-Бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-4-хлор-2-фторфеніл]-амід пропан-1-сульфонової кислоти P-0805



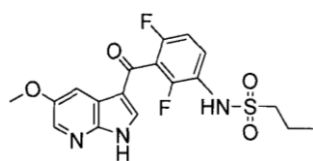
одержували за Схемою 13, замінюючи 2,4-дифторфеніламін з 4-хлор-2-фторфеніламін на Стадії 1. МС(ЕІ) $[M+H]^+$ = 471,9, 473,9.

пропан-1-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід P-0007



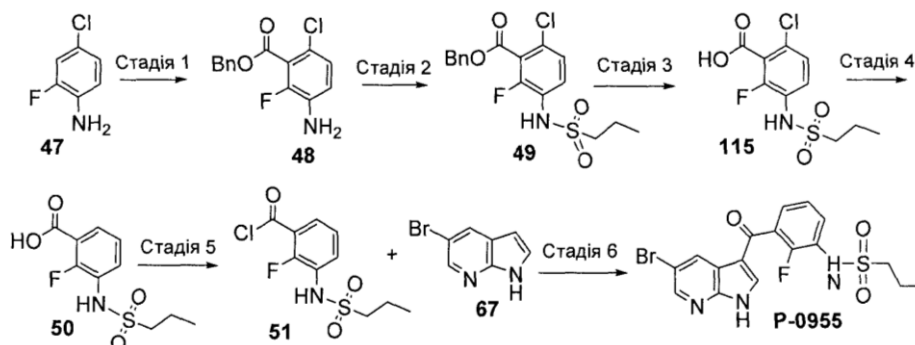
одержували за Схемою 13, замінюючи 5-бром-7-азаіндол 7-азаіндолом на Стадії 5. МС(ЕІ) $[M+H]^+$ = 380,1.

[2,4-Дифтор-3-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід пропан-1-сульфонової кислоти P-0806



одержували за Схемою 13, замінюючи 5-бром-7-азаіндол на 5-метокси-7-азаіндол 104 (одержу-

Схема 14



Стадія 1 - Одержання бензилового естеру 3-аміно-6-хлор-2-фторбензойної кислоти (48):

До 4-хлор-2-фторфеніламіну (47, 6,30 мл, 57,0 ммоль) в тетрагідрофурани (300 мл), при охолодженні на бані сухий лід/ацетон в атмосфері азоту, повільно додавали н-бутиллітій (2,500 М в гексані, 24,4 мл). Через 20 хвилин до реакційної суміші повільно додавали 1,2-Біс-(хлордиметилсиланіл)-етан (12,9 г, 60,0 ммоль) розчинений в тетрагідрофурани (40 мл). Через 1 годину до реакційної суміші повільно додавали н-бутиллітій (2,50 М в гексані, 25 мл). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 20 хвилин і залишали при кімнатній температурі на 60 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до -78°C , далі повільно додавали н-бутиллітій (2,50 М в гексані, 26 мл). Через 80 хвилин до реакційної суміші додавали бензилхлорформіат (10 мл, 70,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом ночі, далі додавали воду (80 мл) і концентровану хлорводневу кислоту (25 мл). Реакційну суміш залишали при кімнатній температурі на 2 години. Органічний шар відділяли і водний шар підлогували карбонатом калію і екстрагували етилацетатом. Органічні шари об'єднували і промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, відфільтровували і концентрували. Бажану сполуку виділяли за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан 20%), одержуючи безбарвну олієподібну речовину (48, 12,5 г, 78,3%). $\text{MC}(\text{ESI})$ $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 280,0$.

Стадія 2 - Одержання бензилового естеру 6-хлор-2-фтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензойної кислоти (49):

До бензилового естеру 3-аміно-6-хлор-2-фторбензойної кислоти (48, 1,20 г, 4,3 ммоль) в метиленхлориді (28 мл) додавали піридин (0,52 мл, 6,4 ммоль) і пропан-1-сульфонілхлорид (0,685 г, 4,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну

ний як описано у Прикладі 16) на Стадії 5. $\text{MC}(\text{ESI})$ $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 410,1$.

Приклад 2: Синтез [3-(5-бром-1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2-фторфеніл]-аміду пропан-1-сульфонової кислоти Р-0955 і пов'язаних з ним сполук.

Сполуку Р-0955 синтезували за шість Стадій з 4-хлор-2-фторфеніламіну 47, як це представлено на Схемі 14.

суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, відфільтровували і концентрували. Бажану сполуку виділяли за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, одержуючи безбарвну олієподібну речовину (49, 960 мг, 58,0%). $\text{MC}(\text{ESI})$ $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 384,1$.

Стадія 3 - Одержання 6-хлор-2-фтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензойної кислоти (115):

До бензилового естеру 6-хлор-2-фтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензойної кислоти (49, 6,00 г, 15,6 ммоль) в тетрагідрофурани (100 мл) додавали 1,0 М водного гідроксиду калію (100 мл). Реакційну суміш кип'ятили протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду, підкислювали до pH 2 1N хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, відфільтровували і концентрували, одержуючи тверду речовину 115 білого кольору (3,95 г, 85,8%).

Стадія 4 - Одержання 2-фтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензойної кислоти (50):

До 6-хлор-2-фтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензойної кислоти (115, 0,69 г, 2,3 ммоль) в метанолі (10 мл) додавали 20% гідроксид паладію на вугіллі (200 мг). Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню при тиску 50 псі протягом 2 годин. Реакційну суміш відфільтровували і концентрували, одержуючи тверду речовину білого кольору 50, яку застосовували на наступній Стадії. $\text{MC}(\text{ESI})$ $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 260,1$.

Стадія 5 - Одержання 2-фтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензоїлхлориду (51):

До 2-фтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензойної кислоти (50, 1,17 г, 4,5 ммоль) додавали тіонілхлорид (10 мл). Реакційну суміш кип'ятили протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували,

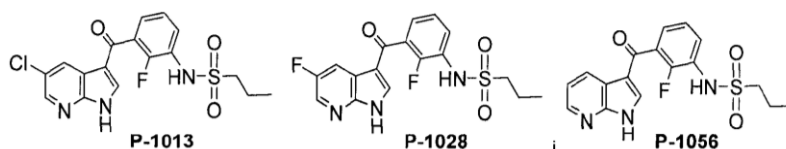
одержуючи неочищену сполуку 51, яку застосовували на наступній Стадії.

Стадія 6 - Одержання [3-(5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2-фторфеніл]-аміду пропан-1-сульфонової кислоти (P-0955):

В атмосфері азоту змішували трихлорид алюмінію (2,52 г, 18,9 ммоль) і метиленхлорид (60 мл). До реакційної суміші додавали 5-бром-7-азаіндол (67, 630,0 мг, 3,2 ммоль) в метилendioхлориді (20 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 70 хвилин, потім додавали 2-фтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензоїлхлорид (51, 0,749 г, 2,68 ммоль) в метиленхлориді (20 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонко-

вої хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 30% етилацетат в гексані, і одержували сполуку P-0955 (65 мг, 5,5%). $MC(ESI) [M+H]^+ = 440,2, 442,2$.

За Схемою 14, замінюючи 5-бром-азаіндол або на 5-хлор-7-азаіндол (80, одержаний як описано у Прикладі 9), 5-фтор-7-азаіндол (81, одержаний як описано у Прикладі 9) або на 7-азаіндол на Стадії 6, відповідно одержували [3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2-фторфеніл]-амід пропан-1-сульфонової кислоти P-1013 ($MC(ESI) [M+H]^+ = 394,1$), [2-фтор-3-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід пропан-1-сульфонової кислоти P-1028 ($MC(ESI) [M+H]^+ = 378,1$) і [2-фтор-3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід пропан-1-сульфонової кислоти P-1056 ($MC(ESI) [M+H]^+ = 362,2$);

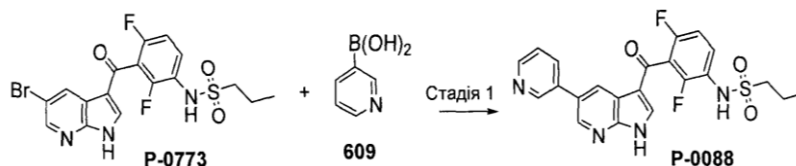


Приклад 3: [2,4-Дифтор-3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід пропан-1-сульфонової кислоти P-0088 і пов'язані з ним сполуки.

Сполуку P-0088 синтезували в одну Стадію з [3-(5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-

2,4-дифторфеніл]-аміду пропан-1-сульфонової кислоти P-0773 конденсацією Сузукі ((Miyaura і Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95:2457), як це представлено на Схемі 15.

Схема 15



Стадія 1 - Одержання [2,4-дифтор-3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-аміду пропан-1-сульфонової кислоти (P-0088):

До [3-(5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-аміду пропан-1-сульфонової кислоти (P-0773, одержаного як описано у Прикладі 1, 65,0 мг, 0,14 ммоль) в ацетонітрилі (4 мл) додавали піридин-3-борну кислоту (609, 25,0 мг, 0,20 ммоль), тетракіс-(трифенілфосфін)паладій (0) (11 мг, 1,0% ммоль) і водний карбонат калію (1,0 M, 2 мл). Реакційну суміш нагрівали до 160°C протягом 10 хвилин у мікрохвильовому приладі CEM Discover. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, відфільтровували і концентрували. Бажану сполуку виділяли за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (метиленхлорид/метанол 5%), одержуючи тверду речовину білого кольору (P-0088, 30 мг, 46,9%). $MC(ESI) [M+H]^+ = 457,2$.

Додаткові сполуки одержували за Схемою 15, необов'язково замінюючи [3-(5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-амід P-0773 пропан-1-сульфонової кислоти придатним 5-бромазаіндолом і/або піридин-3-борну кислоту 609 придатною борною кислотою або естером борної кислоти. 5-Бромазаіндол, синтезували як описано у будь-якому з Прикладів 1,2,5, або 54. За наведеною методикою одержували наступні сполуки:

N-[2,4-Дифтор-3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-бензолсульфонамід (P-0685),

[4-Хлор-2-фтор-3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід пропан-1-сульфонової кислоти (P-0753),

[2,4-Дифтор-3-(5-феніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід пропан-1-сульфонової кислоти (P-0636),

[4-Хлор-2-фтор-3-(5-феніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід пропан-1-сульфонової кислоти (P-0776)

{3-[5-(4-Хлорфеніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл]-2,4-дифторфеніл}-амід пропан-1-сульфонової кислоти (P-0956),

{3-[5-(4-Диметиламінофеніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл]-2,4-дифторфеніл}-амід пропан-1-сульфонової кислоти (P-0889), пропан-1-сульфонової кислоти (P-0877),

{2,4-Дифтор-3-[5-(4-трифторметилфеніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл]-феніл}-амід пропан-1-сульфонової кислоти (P-0912),

{2,4-Дифтор-3-[5-(3-метоксифеніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл]-феніл}-амід пропан-1-сульфонової кислоти (P-0874),

{3-[5-(3-Диметиламінофеніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл]-2,4-дифторфеніл}-амід пропан-1-сульфонової кислоти (P-0876),

[2-Фтор-3-(5-феніл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід пропан-1-сульфонової кислоти (P-0897),

{3-[5-(4-Хлорфеніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл]-2-фторфеніл}-амід пропан-1-сульфонової кислоти (P-1009), 5-Феніл-1Н-піроло[2,3-б]піридин,

[2-Фтор-3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід пропан-1-сульфонової кислоти (P-1251),

{2,4-Дифтор-3-[5-(3-фторфеніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл]-феніл}-амід пропан-1-сульфонової кислоти (P-1259),

{2,4-Дифтор-3-[5-(4-фторфеніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл]-феніл}-амід пропан-1-сульфонової кислоти (P-1260),

[2-Фтор-3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід пропан-1-сульфонової кислоти (P-1261),

[2,4-Дифтор-3-(5-піридин-4-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід пропан-1-сульфонової кислоти (P-1262),

3-{3-[2,6-Дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензоїл]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл}-бензойна кислота (P-1266),

{2,4-Дифтор-3-[5-(3-морфолін-4-ілфеніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл]-феніл}-амід пропан-1-сульфонової кислоти (P-1873),

{2,4-Дифтор-3-[5-(3-морфолін-4-ілметилфеніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл]-феніл}-амід пропан-1-сульфонової кислоти (P-1878),

{2,4-Дифтор-3-[5-(6-метоксипіридин-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл]-феніл}-амід пропан-1-сульфонової кислоти (P-1879),

{2,4-Дифтор-3-[5-(6-морфолін-4-іл-піридин-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл]-феніл}-амід пропан-1-сульфонової кислоти (P-1881),

{2,4-Дифтор-3-[5-[6-(4-метилпіперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл]-феніл}-амід пропан-1-сульфонової кислоти (P-1882),

{3-[5-(4-Ціано-3,5-диметилфеніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл]-2,4-дифторфеніл}-амід пропан-1-сульфонової кислоти (P-1980),

N-{2,4-Дифтор-3-[5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл]-феніл}-4-трифторметилбензолсульфонамід (P-1996),

N-{2,4-Дифтор-3-[5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл]-феніл}-3-фторбензолсульфонамід (P-1997),

{2,4-Дифтор-3-[5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл]-феніл}-амід пропан-1-сульфонової кислоти (P-1864),

{3-[5-(4-Хлорфеніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл]-4-фторфеніл}-амід пропан-1-сульфонової кислоти (P-1432),

4-{3-[2,6-Дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензоїл]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл}-бензамід (P-1546),

4-{3-[2,6-Дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензоїл]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл}-N,N-диметилбензамід (P-1547),

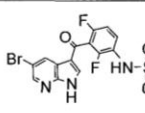

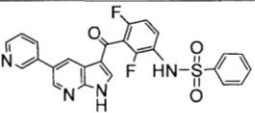
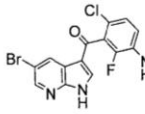

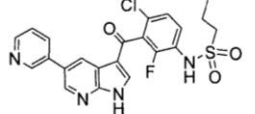
{2,4-Дифтор-3-[5-[4-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл]-феніл}-амід пропан-1-сульфонової кислоти (P-1548),

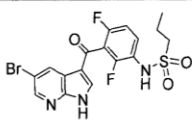
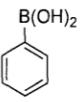
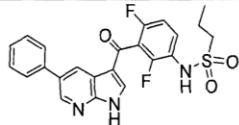
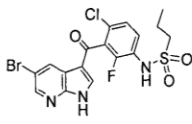
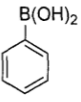
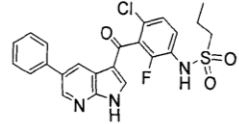
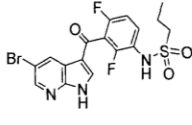
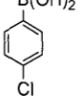
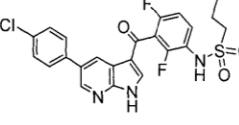
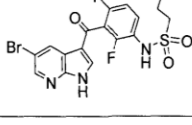
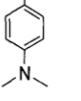
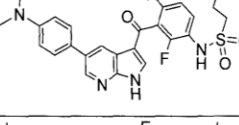
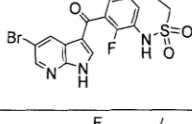
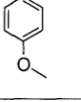
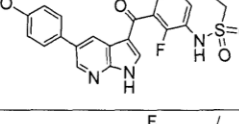
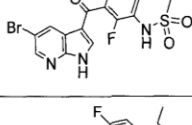
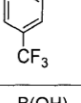
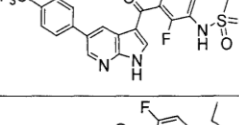
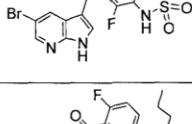
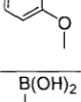
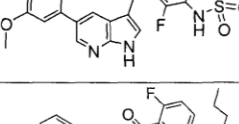
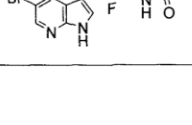
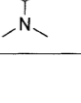
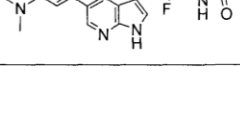
3-{3-[2,6-Дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензоїл]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл}-бензамід (P-1549),

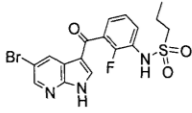
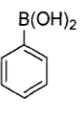
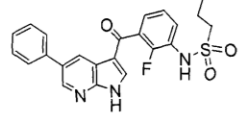
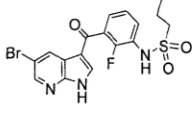
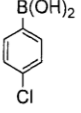
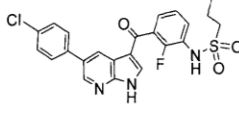
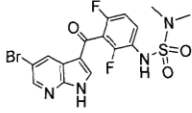
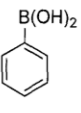
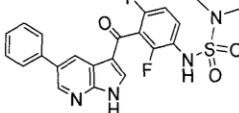
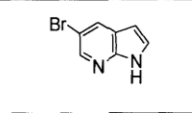
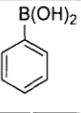
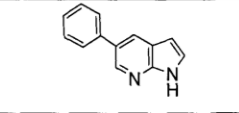
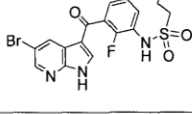
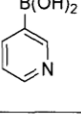
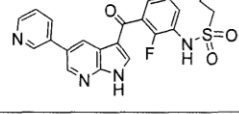
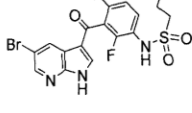
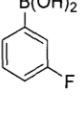
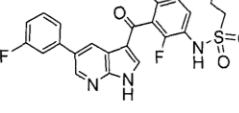
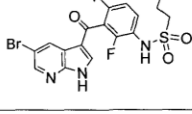
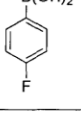
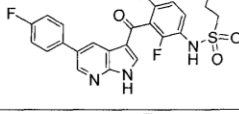
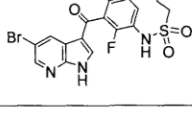
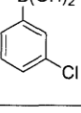
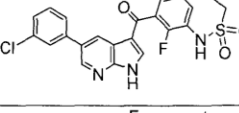
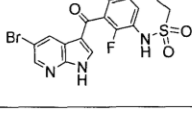
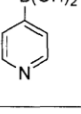
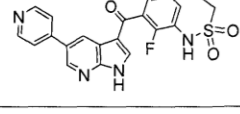
{2,4-Дифтор-3-[5-(4-метил-1Н-імідазол-2-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл]-феніл}-амід пропан-1-сульфонової кислоти (P-2006), і

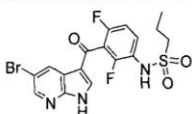
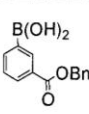
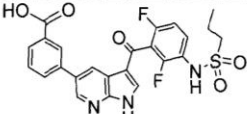
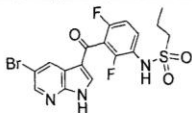
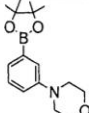
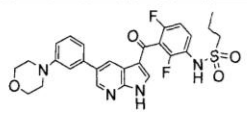
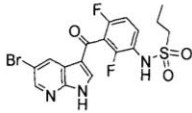
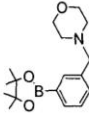
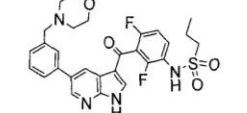
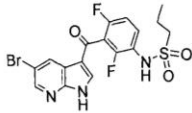
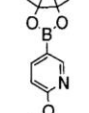
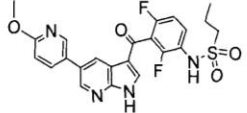
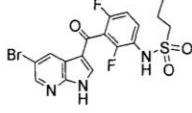
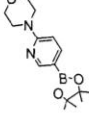
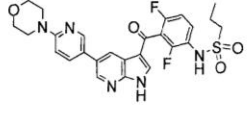
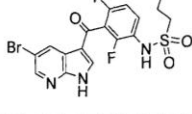
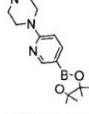
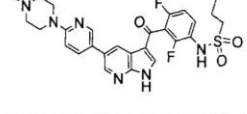
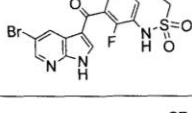
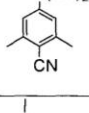
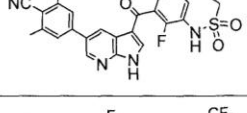
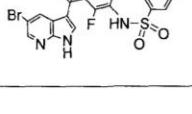
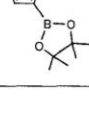
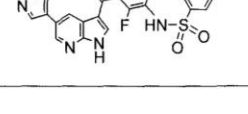
N-{2,4-Дифтор-3-[5-(6-метоксипіридин-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл]-феніл}-3-фторбензолсульфонамід (P-2012).

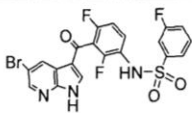
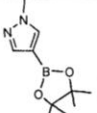
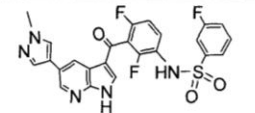
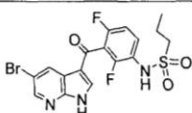
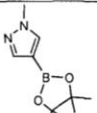
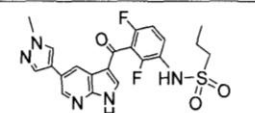
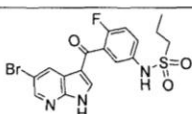
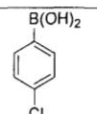
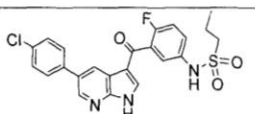
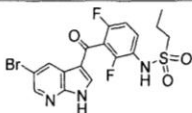
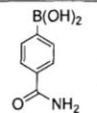
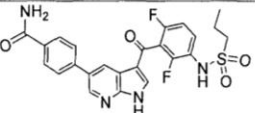
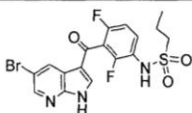
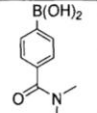
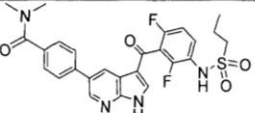
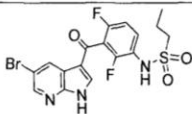
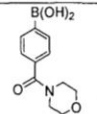
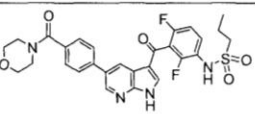
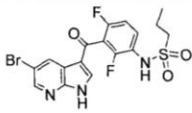
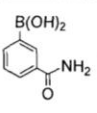
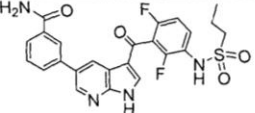
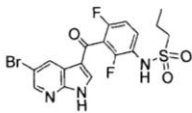
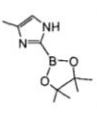
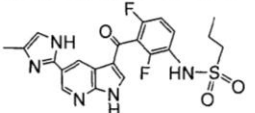
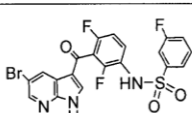
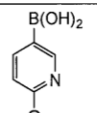
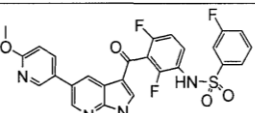
У наступній таблиці наведено відповідні 5-бром азаїндол (колонка 2) і борна кислота (колонка 3), які застосовували для одержання бажаної сполуки (колонка 4). У колонці 1 наведено номер сполуки, у колонці 5 - визначену масу.

	5-Br азаїндол	Борна кислота	Сполука	визначена МС(ЕСІ) [M+H] ⁺
P-0685				491,1
P-0753				473,1

	5-Br азаїндол	Борна кислота	Сполука	Визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-0636				456,1
P-0776				472,1
P-0956				490,1
P-0889				499,2
P-0877				486,3
P-0912				524,1
P-0874				484,3 [M-H] ⁻
P-0876				499,3

	5-Br азаїндол	Борна кислота	Сполука	визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-0897				438,3
P-1009				472,2
P-0857				455,1 [M-H] ⁻
				
P-1251				439,3
P-1259				474,2
P-1260				474,2
P-1261				490,2
P-1262				457,2

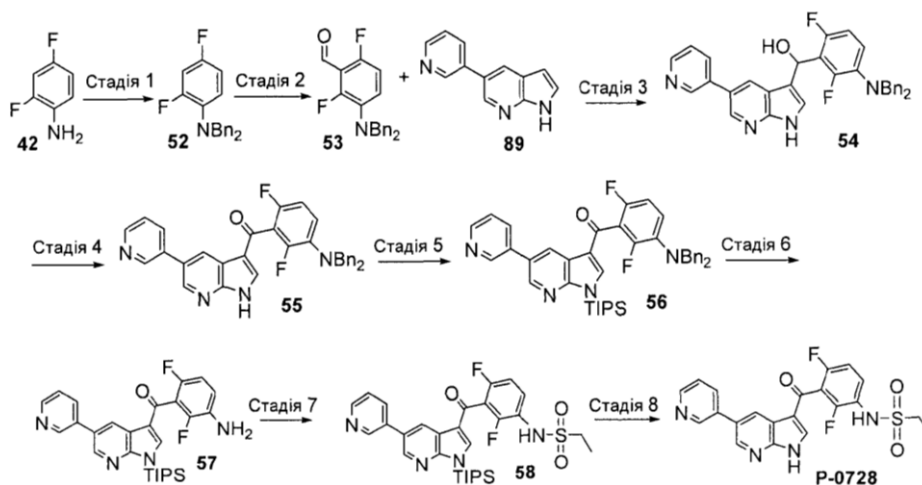
	5-Br азаїндол	Борна кислота	Сполука	визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-1266				500,1
P-1873				541,2
P-1878				555,3
P-1879				487,3
P-1881				542,3
P-1882				555,3
P-1980				509,2
P-1996				562,2

	5-Br азаїндол	Борна кислота	Сполука	визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-1997				512,2
P-1864				460,2
P-1432				472,2
P-1546				497,2
P-1547				527,3
P-1548				569,3
P-1549				499,3
P-2006				560,2
	5-Br азаїндол	Борна кислота	Сполука	визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-2012				632,1

Приклад 4: Синтез N-[2,4-дифтор-3-(5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-етансульфонаміду P-0728.

Сполуку P-0728 синтезували у вісім Стадій з 2,4-дифторфеніламіну 42, як це представлено на Схемі 16.

Схема 16



Стадія 1 - Одержання дибензил-(2,4-дифторфеніл)-аміну (52):

До 2,4-дифторфеніламіну (42, 10,0 г, 77,4 ммоль) в N,N-диметилформаміді (130 мл) додавали карбонат калію (32,1 г, 0,23 моль) і бензилбромід (21,2 мл, 0,18 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 10% етилацетат в гексані. Відповідні фракції об'єднували і концентрували, одержуючи бажану сполуку (52, 12,0 г, 50%). МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 310,2$.

Стадія 2 - Одержання 3-добензиламіно-2,6-дифторбензальдегіду (53):

До дибензил-(2,4-дифторфеніл)-аміну (52, 4,30 г, 13,9 ммоль) в тетрагідрофурані (60 мл), в атмосфері азоту, охолодженого до -78°C на бані сухий лід/ацетон, повільно додавали н-бутиллітій (2,50 М в гексані, 6,1 мл, 15,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, додавали N,N-диметилформамід (1,2 мл, 15,3 ммоль) і залишали при кімнатній температурі на 1 годину. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 10% етилацетат в гексані, і одержували бажану сполуку (53, 4,0 г, 85%). МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 337,2$.

Стадія 3 - Одержання (3-добензиламіно-2,6-дифторфеніл)-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метанолу (54):

До 3-добензиламіно-2,6-дифторбензальдегіду (53, 0,76 г, 2,3 ммоль) в метанолі (50 мл) додавали 5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (89, 0,40 г, 2,1 ммоль, одержаний як описано у Прикладі 17) і гідроксид калію (0,50 г, 8,9 ммоль) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш

виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 5% метанол в метиленхлориді, одержуючи бажану сполуку (54, 0,60 г, 50%). МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 533,2$.

Стадія 4 - Одержання (3-добензиламіно-2,6-дифторфеніл)-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метанолу (55):

До (3-добензиламіно-2,6-дифторфеніл)-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метанолу (54, 0,90 г, 1,7 ммоль) в метиленхлориді (20 мл) в атмосфері азоту додавали періодинан Десса-Мартіна (0,97 г, 2,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Реакційну суміш виливали у розчин бікарбонату натрію і тиосульфату натрію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 5% метанол в метиленхлориді, одержуючи бажану сполуку (55, 0,70 г, 78%). МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 531,2$.

Стадія 5 - Одержання (3-добензиламіно-2,6-дифторфеніл)-(5-піридин-3-іл-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метанолу (56):

До (3-добензиламіно-2,6-дифторфеніл)-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метанолу (55, 0,84 г, 1,6 ммоль) в тетрагідрофурані (150 мл) додавали гідрид натрію (210,0 мг, 60% в мінеральному маслі, 5,3 ммоль) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин. Додавали триізопропілсилілхлорид (0,80 мл, 3,8 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допо-

могою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 10% етилацетат в гексані, одержуючи бажану сполуку (56, 420 мг, 39%). $MS(EI) [M+H]^+ = 687,4$.

Стадія 6 - Одержання (3-аміно-2,6-дифторфеніл)-(5-піридин-3-іл-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанону (57):

До (3-добензиламіно-2,6-дифторфеніл)-(5-піридин-3-іл-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанону (56, 55,0 мг, 0,080 ммоль) в метанолі (15 мл) додавали 20% гідроксид паладію на вугіллі (20 мг). Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню протягом ночі. Реакційну суміш відфільтровували для видалення каталізатора і потім концентрували, одержуючи неочищену сполуку, яку застосовували на наступній Стадії.

Стадія 7 - Одержання N-[2,4-дифтор-3-(5-піридин-3-іл-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-етансульфонамід (58):

До (3-аміно-2,6-дифторфеніл)-(5-піридин-3-іл-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанону (57, 35,0 мг, 0,069 ммоль) в метиленхлориді (6 мл) додавали метансульфонілхлорид (0,30 мл, 3,9 ммоль) і триетиламін (0,40 мл, 2,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом.

Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували, одержуючи неочищену сполуку, яку застосовували на наступній Стадії.

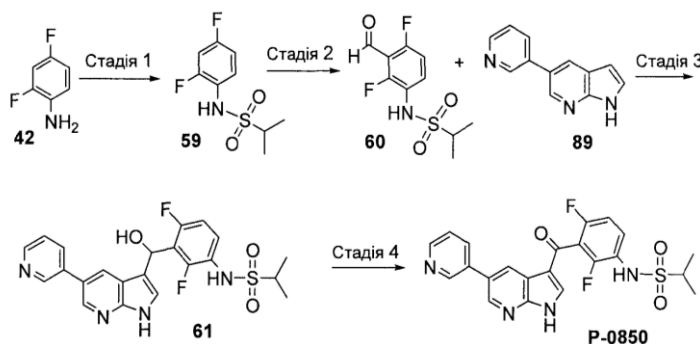
Стадія 8 - Одержання N-[2,4-дифтор-3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-етансульфонамід (P-0728):

До N-[2,4-дифтор-3-(5-піридин-3-іл-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-етансульфонамід (58, 35,0 мг, 0,060 ммоль) в тетрагідрофурани (10 мл) додавали фторид тетра-н-бутиламонію (19 мг, 0,072 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 5% метанол в метиленхлориді, одержуючи бажану сполуку (P-0728, 5,6 мг, 22%). $MS(EI) [M+H]^+ = 443,1$.

Приклад 5: Одержання [2,4-дифтор-3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід пропан-2-сульфонової кислоти P-0850.

Сполуку P-0850 синтезували у чотири Стадії з 2,4-дифторфеніламіну 42, як це представлено на Схемі 17.

Схема 17



Стадія 1 - Одержання (2,4-дифторфеніл)-амід пропан-2-сульфонової кислоти (59):

До 2,4-дифторфеніламіну (42, 4 мл, 40,0 ммоль) в метиленхлориді (50 мл) в атмосфері азоту додавали піридин (3,37 мл, 42,3 ммоль), пропан-2-сульфонілхлорид (6,00 г, 42,3 ммоль) і диметиламінопіридин (0,20 г, 1,64 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 45°C протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі 3% метанол в метиленхлориді, одержуючи тверду речовину білого кольору (59, 8,0 г, 85%). $MS(EI) [M-H]^+ = 234,0$.

Стадія 2 - Одержання (2,4-дифтор-3-формілфеніл)-амід пропан-2-сульфонової кислоти (60):

До (2,4-дифторфеніл)-амід пропан-2-сульфонової кислоти (59, 2,35 г, 9,95 ммоль) в тетрагідрофурани (70 мл) в атмосфері азоту при охолодженні на бані сухий лід/ацетон додавали 1,60 М н-бутиллітій (1,60 М в гексані, 6,53 мл, 10,45 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 40 хвилин і додавали ще порцію н-бутиллітію (1,60 М в гексані, 6,84 мл, 10,94 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години і додавали N,N-диметилформамід (0,92 мл, 11,9 ммоль). Реакційну суміш залишали при кімнатній температурі на ніч. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол 5%), одержуючи сполуку (60, 1,4 г, 53,4%). $MS(EI) [M-H]^+ = 263,4$.

Стадія 3 - Одержання {2,4-дифтор-3-[гідрокси-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метил]-феніл}-аміду пропан-2-сульфонової кислоти (61):

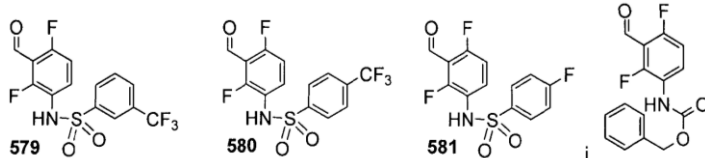
До (2,4-дифтор-3-формілфеніл)-аміду пропан-2-сульфонової кислоти (60, 220,0 мг, 0,83 ммоль) в метанолі (15 мл) в атмосфері азоту додавали 5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин (89, 150,0 мг, 0,77 ммоль, одержаний як описано у Прикладі 17) і гідроксид калію (537,0 мг, 9,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 5% метанол в дихлорметані, одержуючи сполуку (61, 160 мг, 45,3%). На цій Стадії, утворився і був виділений побічний продукт {2,4-дифтор-3-[метокси-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метил]-феніл}-амід пропан-2-сульфонової кислоти. $MC(EI) [M+H]^+ = 460,1$.

Стадія 4 - Одержання [2,4-дифтор-3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-

феніл]-аміду пропан-2-сульфонової кислоти (P-0850):

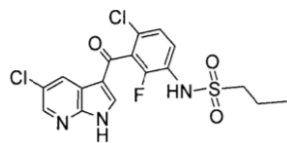
До {2,4-дифтор-3-[гідрокси-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метил]-феніл}-аміду пропан-2-сульфонової кислоти (61, 40,0 мг, 0,087 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) додавали перйодинан Десса-Мартіна (48,0 мг, 0,11 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Реакційну суміш виливали у розчин тіосульфату натрію і карбонату калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 5% метанол в метиленхлориді, одержуючи сполуку (P-0850, 13,4 мг, 33,5%). $MC(EI) [M+H]^+ = 458,1$.

N-(2,4-Дифтор-3-формілфеніл)-3-трифторметилбензолсульфонамід 579, N-(2,4-дифтор-3-формілфеніл)-4-трифторметилбензолсульфонамід 580 і N-(2,4-дифтор-3-формілфеніл)-4-фторбензолсульфонамід 581 і бензиловий естер (2,4-дифтор-3-формілфеніл)-карбамінової кислоти



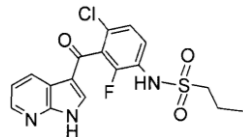
одержували відповідно до Стадій 1 і 2 Схеми 17, відповідно, на Стадії 1 замінюючи пропан-2-сульфонілхлорид на 3-трифторметилбензолсульфонілхлорид, 4-трифторметилбензолсульфонілхлорид, 4-фторбензолсульфонілхлорид і бензилхлорформіат.

[4-Хлор-3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-2-фторфеніл]-амід пропан-1-сульфонової кислоти P-1004



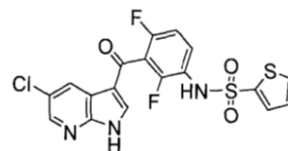
одержували за Схемою 17, замінюючи на Стадії 1 2,4-дифторфеніламін на 4-хлор-2-фторфеніламін і пропан-2-сульфонілхлорид на пропан-1-сульфонілхлорид і на Стадії 3 5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин 89 на 5-хлор-7-азаіндол 80 (див. Приклад 9). $MC(EI) [M+H]^+ = 430,1$.

[4-Хлор-2-фтор-3-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід пропан-1-сульфонової кислоти P-0904



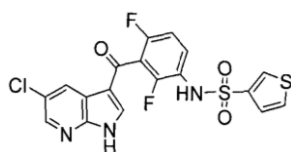
одержували за Схемою 17, замінюючи на Стадії 1 2,4-дифторфеніламін на 4-хлор-2-фторфеніламін і пропан-2-сульфонілхлорид на пропан-1-сульфонілхлорид і на Стадії 3 5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин 89 на 7-азаіндол 94. $MC(EI) [M+H]^+ = 396,2$.

[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-амід тіофен-2-сульфонової кислоти P-1267



одержували відповідно до Стадій 3 і 4 Схеми 17, замінюючи 5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин 89 на 5-хлор-7-азаіндол 80 (див. Приклад 9) і на Стадії 3 (2,4-дифтор-3-формілфеніл)-амід пропан-2-сульфонової кислоти 60 на (2,4-дифтор-3-формілфеніл)-амід тіофен-2-сульфонової кислоти 512 (див. Приклад 21). $MC(EI) [M+H]^+ = 451,9$.

[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-амід тіофен-3-сульфонової кислоти P-1268



одержували відповідно до Стадій 3 і 4 Схеми 17, на Стадії 3 замінюючи 5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин 89 на 5-хлор-7-азаіндол 80 (див. Приклад 9) і (2,4-дифтор-3-формілфеніл)-амід пропан-2-сульфонової кислоти 60 на (2,4-дифтор-3-формілфеніл)-амід тіофен-3-сульфонової кислоти 513 (див. Приклад 21). $MS(ESI) [M+H]^+ = 454,1$.

Додаткові сполуки одержували за Схемою 17, необов'язково замінюючи пропан-2-сульфонілхлорид придатним хлорангідридом на Стадії 1 і/або 5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин придатним азаіндолом на Стадії 3. Азаіндоли купували готовими або синтезували як описано у Прикладах 6, 13, 14, 16 і 17. Деякі сполуки були виділені на Стадії 3, у вигляді гідрокси або метоксипохідних. За описаною процедурою були одержані наступні сполуки:

Диметиламін-1-сульфонової кислоти {3-[5-(4-хлорфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-амід (P-1257),

N-[3-(5-Бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-бензолсульфонамід (P-0798),

Пропан-1-сульфонової кислоти [3-(5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-амід (P-0773),

Диметиламін-1-сульфонової кислоти [3-(5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-амід (P-0898),

N-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-бензолсульфонамід (P-0885),

N-[2,4-Дифтор-3-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-бензолсульфонамід (P-0902),

Пропан-1-сульфонової кислоти {2,4-дифтор-3-[гідрокси-(5-ізопропеніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метил]-феніл}-амід (P-1239),

Пропан-1-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(5-ізопропеніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід (P-0991),

Пропан-1-сульфонової кислоти {2,4-дифтор-3-[гідрокси-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метил]-феніл}-амід (P-1240),

Пропан-1-сульфонової кислоти {2,4-дифтор-3-[метокси-(5-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метил]-феніл}-амід (P-1241),

Пропан-1-сульфонової кислоти {2,4-дифтор-3-[гідрокси-(5-ізопропіл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метил]-феніл}-амід (P-1242),

Пропан-1-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(5-ізопропіл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід (P-0997),

Пропан-1-сульфонової кислоти {2,4-дифтор-3-[гідрокси-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метил]-феніл}-амід (P-1243),

Пропан-1-сульфонової кислоти {2,4-дифтор-3-[метокси-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метил]-феніл}-амід (P-1244),

Пропан-1-сульфонової кислоти {2,4-дифтор-3-[гідрокси-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл]-метил]-феніл}-амід (P-1245),

Пропан-1-сульфонової кислоти [3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-амід (P-0933),

Пропан-1-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід (P-0907),

Піперидин-1-сульфонової кислоти [3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-амід (P-1020),

N-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-4-метоксибензолсульфонамід (P-0983),

N-[3-(4-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-бензолсульфонамід (P-0954),

Диметиламін-1-сульфонової кислоти [3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-амід (P-0950),

Диметиламін-1-сульфонової кислоти [3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-амід (P-0837),

Диметиламін-1-сульфонової кислоти [3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-амід (P-1258),

Бутан-1-сульфонової кислоти [3-(5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-амід (P-1263),

Бутан-1-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід (P-1264),

Бутан-1-сульфонової кислоти [3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-амід (P-1265),

Пропан-1-сульфонової кислоти [3-(5-етокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-амід (P-1252),

Пропан-1-сульфонової кислоти {2,4-дифтор-3-[5-(2-метоксиетокси)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл]-феніл}-амід (P-1253),

Пропан-1-сульфонової кислоти {3-[5-(2-діетиламіноетокси)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-амід (P-1254),

N-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-4-етилбензолсульфонамід (P-1700),

N-[3-(5-Етил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-4-трифторметилбензолсульфонамід (P-1783),

Тіофен-3-сульфонової кислоти [3-(5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-амід (P-1798),

Бензо[*b*]тіофен-2-сульфонової кислоти [3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-амід (P-1799),

5-Піридин-2-ілтіофен-2-сульфонової кислоти [3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-амід (P-1800),

N-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-4-ціанобензолсульфонамід (P-1822),

N-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-3-фтор-4-метилбензолсульфонамід (P-1823),

N-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-4-ізопропілбензолсульфонамід (P-1839),

N-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-4-фторбензолсульфонамід (P-1840),

N-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-3,5-дифторбензолсульфонамід (P-1841),

N-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-4-метилбензолсульфонамід (P-1842),

N-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-4-оксазол-5-ілбензолсульфонамід (P-1843),

N-[2,4-Дифтор-3-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-4-фторбензолсульфонамід (P-1865),

N-[2,4-Дифтор-3-[5-(2-метоксиетокси)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл]-феніл]-3-фторбензолсульфонамід (P-1871),

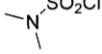
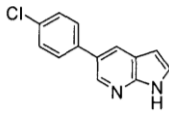
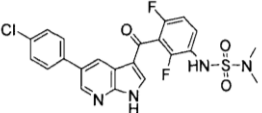
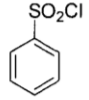
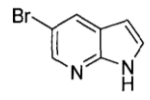
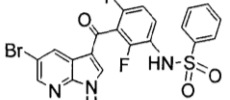
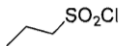
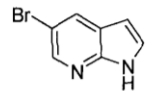
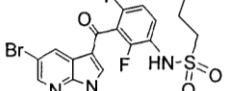
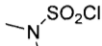
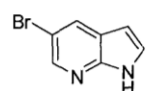
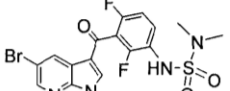
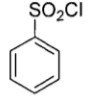
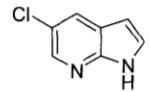
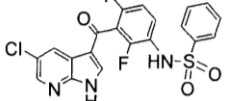
N-[2,4-Дифтор-3-[5-(2-метоксиетокси)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл]-феніл]-4-фторбензолсульфонамід (P-1872),

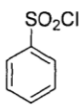
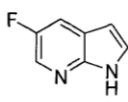
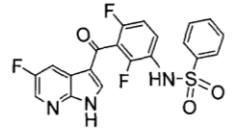
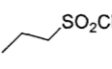
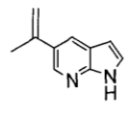
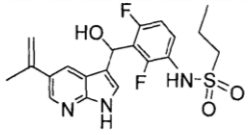
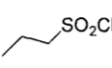
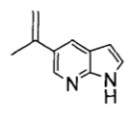
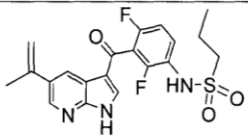
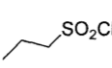

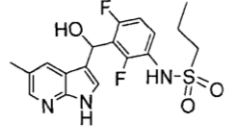
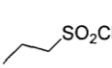

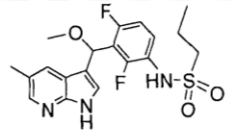
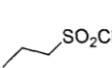
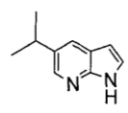
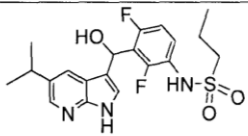
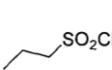
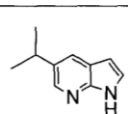
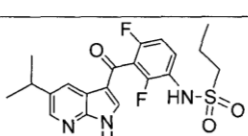
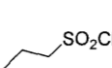
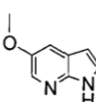
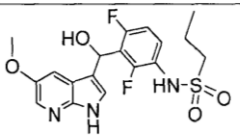
Пропан-1-сульфонової кислоти (2,4-дифтор-3-{5-[4-(2-метоксиетокси)-феніл]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл}-феніл)-амід (P-1998),

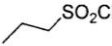
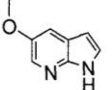
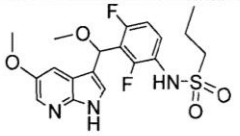
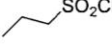
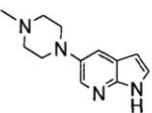
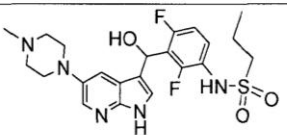
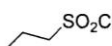
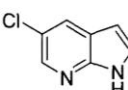
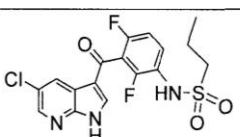
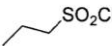
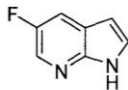
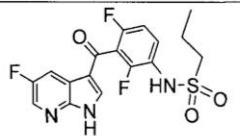
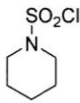
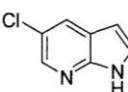
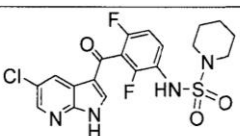
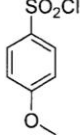
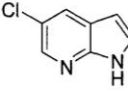
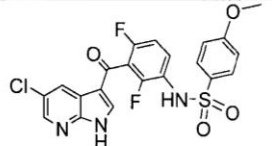
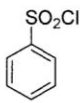
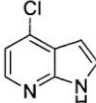
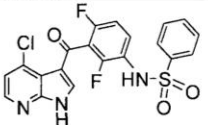


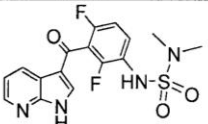
N-[2,4-Дифтор-3-[5-(2-метоксиетокси)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл]-феніл]-4-трифторметилбензолсульфонамід (P-2005), і

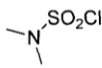
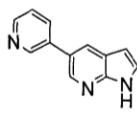
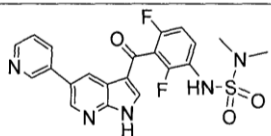
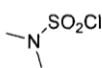
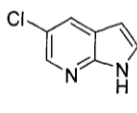
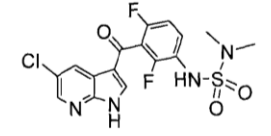
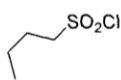
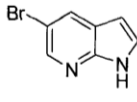
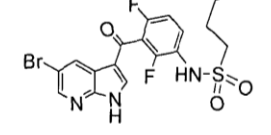
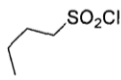
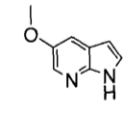
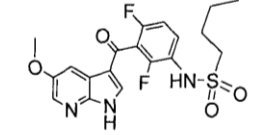
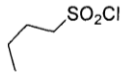
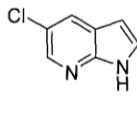
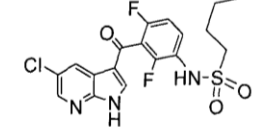
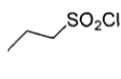
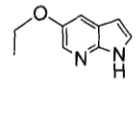
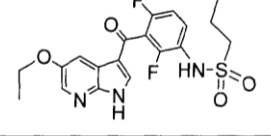
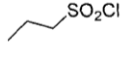
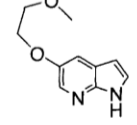
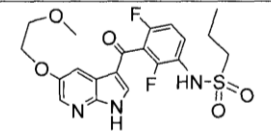
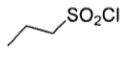
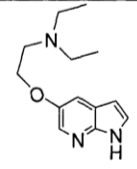
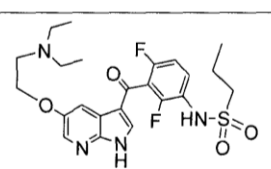
N-(2,4-Дифтор-3-{5-[4-(2-метоксиетокси)-феніл]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл}-феніл)-4-трифторметилбензолсульфонамід (P-2013).

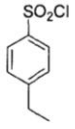
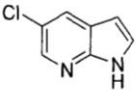
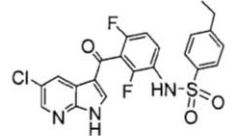
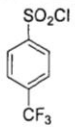
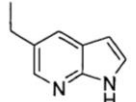
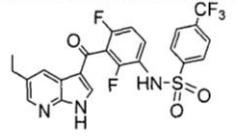
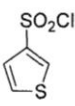
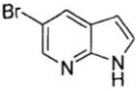
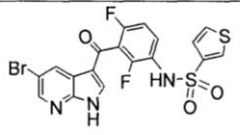
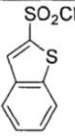
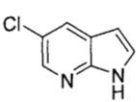
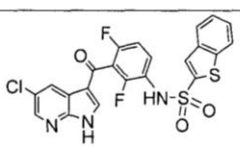
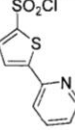
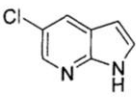
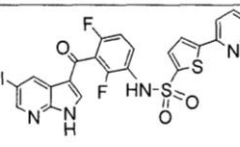
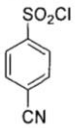
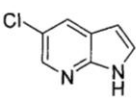
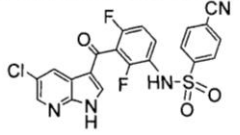
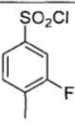
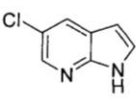
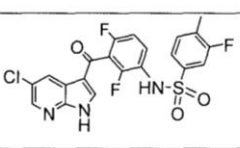
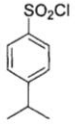
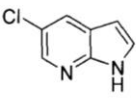
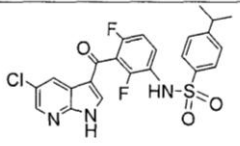
У наступній таблиці наведено хлориди кислот (колонка 2) і азаїндоли (колонка 3) які застосовували для одержання бажаних сполук (колонка 4). У колонці 1 наведено номер сполуки і у колонці 5 - визначену масу. Сполуки виділені на Стадії 3 Схеми 17 також наведені у колонці 1.

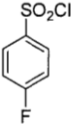
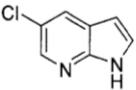
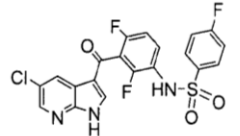
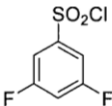
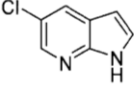
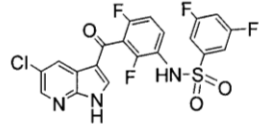
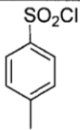
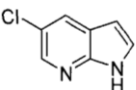
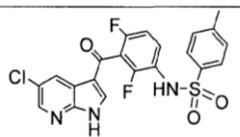
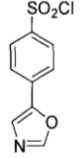
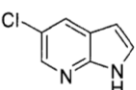
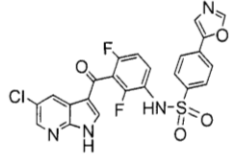
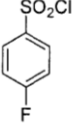
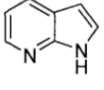
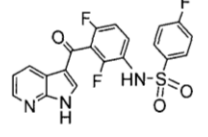
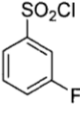
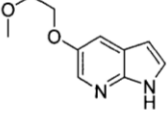
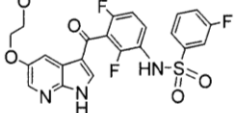
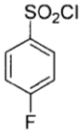
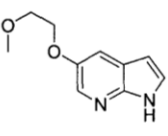
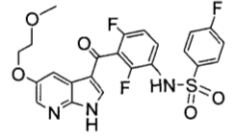
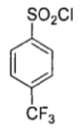
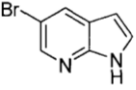
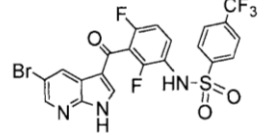
	Сульфоніл-хлорид	Азаїндоли	Сполука	Визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-1257				415,1
P-0798				489,9 491,1 [M-H] ⁺
P-0773				455,9 457,9 [M-H] ⁺
P-0898				497,0 499,1
P-0885				446,1 448,1 [M-H] ⁺

	Сульфоніл-хлорид	Азаіндол	Сполука	Визначена МС(ЕІ) [M-H ⁺] ⁺
P-0902				430,1 [M-H ⁺] ⁺
P-1239 Стадія 3				422,2 [M-H ⁺] ⁺
P-0991				420,2
P-1240 Стадія 3				396,4 [M-H ⁺] ⁺
P-1241 Стадія 3				410,3 [M-H ⁺] ⁺
P-1242 Стадія 3				424,3 [M-H ⁺] ⁺
P-0997				422,3
P-1243 Стадія 3				412,3 [M-H ⁺] ⁺

	Сульфоніл-хлорид	Азаїндол	Сполука	Визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-1244 Стадія 3				426,4 [M-H] ⁺
P-1245 Стадія 3				480,3 [M-H] ⁺
P-0933				414,2
P-0907				396,1 [M-H] ⁺
P-1020				455,2
P-0983				476,1 [M-H] ⁺
P-0954				448,2
P-0950				381,2

	Сульфоніл-хлорид	Азаіндол	Сполука	Визначена МС(ЕІ) [M+H ⁺] ⁺
P-0837				458,1
P-1258				415,1
P-1263				472,1 474,1
P-1264				424,2
P-1265				426,0 [M-H ⁺] ⁻
P-1252				424,2
P-1253				454,2
P-1254				495,3

	Сульфоніл-хлорид	Азаіндол	Сполука	Визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-1700				476,2
P-1783				510
P-1798				495,9 497,6 [M-H] ⁺
P-1799				502,0 (-)
P-1800				531,1
P-1822				473,1
P-1823				480,1
P-1839				488

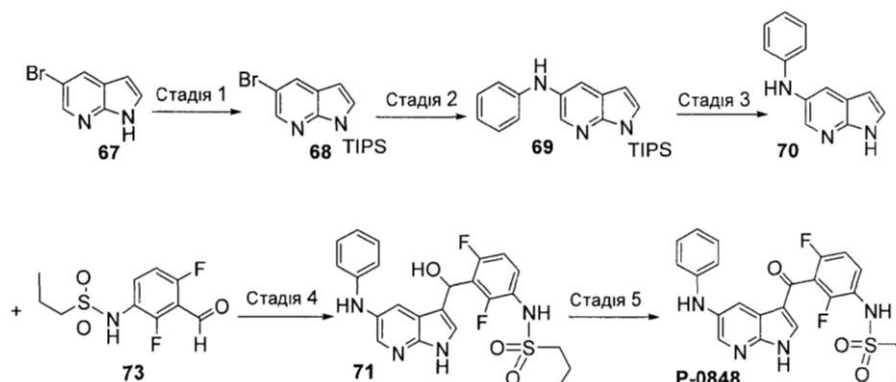
	Сульфоніл-хлорид	Азаіндол	Сполука	Визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-1840				464
P-1841				482
P-1842				460,0 [M-H] ⁻
P-1843				513,0 [M-H] ⁻
P-1865				432,1
P-1871				506,2
P-1872				506,2
				

	Сульфоніл-хлорид	Азаіндол	Сполука	Визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-1998				530,3
P-2005				556,0
P-2013				539,2

Приклад 6: Синтез [2,4-дифтор-3-(5-феніламіно-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-аміду пропан-1-сульфонової кислоти Р-0848 і пов'язаних з ним сполук.

[2,4-Дифтор-3-(5-феніламіно-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід пропан-1-сульфонової кислоти Р-0848 синтезували у п'ять Стадій з 5-бром-7-азаіндолу 67, як це представлено на Схемі 18

Схема 18



Стадія 1 -Одержання 5-бром-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридину(68):

До 5-бром-7-азаіндолу (67, 1,5 г, 7,6 ммоль) в N,N-диметилформаміді (20 мл) в атмосфері азоту додавали гідрид натрію (60% в мінеральному маслі, 0,27 г, 11,0 ммоль) і триізопропілсилілхлорид (2,6 мл, 12,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 10% етилацетат в гексані, і одержували сполуку (68, 1,6 г, 59%). МС(ЕІ)[M+H]⁺ = 352,3.

Стадія 2 - Одержання 5-феніл-(1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл)-аміну (69):

До 5-бром-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридину (68, 0,10 г, 0,3 ммоль) в то-

луолі (5 мл) додавали анілін (0,04 мл, 0,42 ммоль), трет-бутилат натрію (0,15 г, 1,56 ммоль), тріс-(дифенілдіенацетон)дипаладій (0) (9,2 мг, 0,01 ммоль) і (S) -(-)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (6,3 мг, 0,01 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 160°C протягом 10 хвилин у мікрохвильовому приладі CEM Discover. Реакційну суміш концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 3% етилацетат в гексані, і одержували сполуку (69, 40 мг, 40%). МС(ЕІ)[M+H]⁺ = 366,6.

Стадія 3 - Одержання феніл-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл)-аміну (70):

До 5-феніл-(1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл)-аміну (69, 0,14 г, ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл) додавали фторид тетра-н-бутиламонію (0,197 г, 0,76 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували і очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 3%

етилацетат в гексані, і одержували сполуку (70, 60 мг, 76%). $MS(EI)[M+H]^+ = 210,3$.

Стадія 4 - Одержання {2,4-дифтор-3-[гідрокси-(5-феніламіно-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метил]-феніл}-аміду пропан-1-сульфонової кислоти (71):

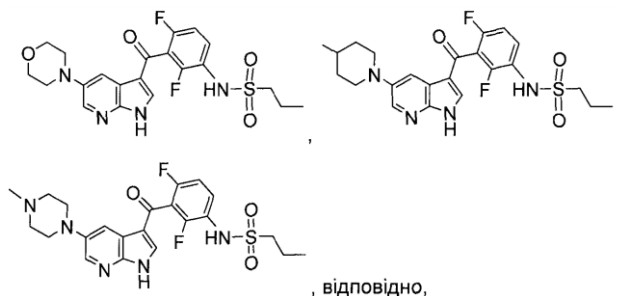
До феніл-(-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)-аміну (70, 17,0 мг, 0,09 ммоль) в метанолі (5 мл) в атмосфері азоту додавали гідроксид калію (92,0 мг, 1,6 ммоль) і (2,4-дифтор-3-формілфеніл)-амід пропан-1-сульфонової кислоти (73, 19,0 мг, 0,072 ммоль, одержаний як описано у Прикладі 7). Реакційну суміш перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 1% метанол в дихлорметані, одержуючи сполуку (71, 17 мг, 50%). $MS(EI)[M+H]^+ = 473,5$.

Стадія 5 - Одержання [2,4-дифтор-3-(5-феніламіно-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-

феніл]-аміду пропан-1-сульфонової кислоти (P-0848):

До {2,4-дифтор-3-[гідрокси-(5-феніламіно-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метил]-феніл}-аміду пропан-1-сульфонової кислоти (71, 7,5 мг, 0,016 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл) в атмосфері азоту додавали періодинан Десса-Мартіна (6,70 мг, 0,0158 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Реакційну суміш концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 1% метанол в дихлорметані, одержуючи сполуку (P-0848, 6,2 мг, 84%). $MS(EI)[M+H]^+ = 471,2$.

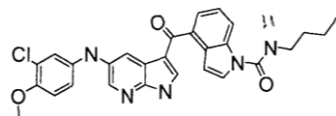
[2,4-Дифтор-3-(5-морфолін-4-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід пропан-1-сульфонової кислоти P-0853, {2,4-дифтор-3-[5-(4-метилпіперидин-1-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл]-феніл}-амід пропан-1-сульфонової кислоти P-0860 і {2,4-дифтор-3-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл]-феніл}-амід пропан-1-сульфонової кислоти P-1246,



, відповідно,

одержували за Схемою 18, замінюючи анілін на морфолін, 4-метилпіперидин і 4-метилпіперазин, відповідно, на Стадії 2. P-0853 $MS(EI)[M+H]^+ = 465,2$. P-0860 $MS(EI)[M+H]^+ = 477,3$. P-1246 $MS(EI)[M+H]^+ = 478,4$.

Бутиламід 4-[5-(3-Хлор-4-метоксифеніламіно)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл]-індол-1-карбонової кислоти P-1859

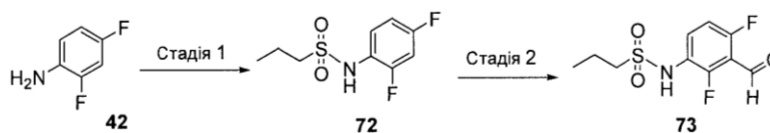


одержували за Схемою 18, на Стадії 2 замінюючи анілін на 3-хлор-4-метоксифеніламін і на Стадії 4 (2,4-дифтор-3-формілфеніл)-амід пропан-1-сульфонової кислоти 73 на бутиламід 4-форміл-індол-1-карбонової кислоти 519 (див. Приклад 22). $MS(EI)[M+H]^+ = 516,2$.

Приклад 7: Синтез (2,4-дифтор-3-формілфеніл)-аміду пропан-1-сульфонової кислоти 73.

Сполуку 73 синтезували у дві Стадії з 2,4-дифторфеніламіну 42, як це представлено на Схемі 19.

Схема 19



Стадія 1 - Одержання (2,4-дифторфеніл)-аміду пропан-1-сульфонової кислоти (72):

До 2,4-дифторфеніламіну (42, 3 мл, 29,8 ммоль) в тетрагідрофурані (50 мл) в атмосфері азоту додавали триетиламін (9,13 мл, 65,5 ммоль) і пропан-1-сульфонілхлорид (2,90 мл, 25,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали

у 1 М НСІ і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували, одержуючи сполуку (72, 2,0 г, 28%), яку застосовували на наступній Стадії.

Стадія 2 - Одержання (2,4-дифтор-3-формілфеніл)-аміду пропан-1-сульфонової кислоти (73):

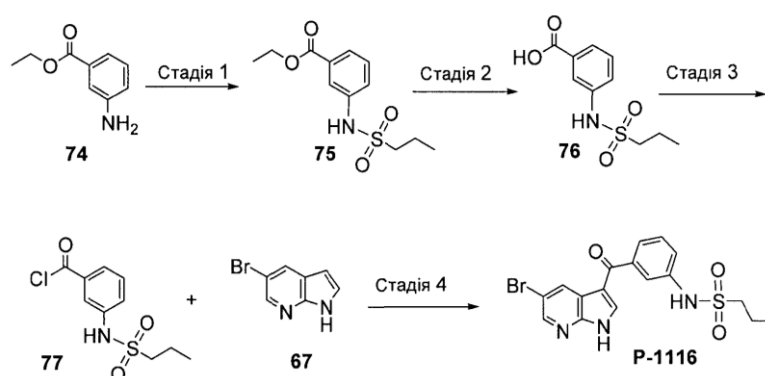
До (2,4-дифторфеніл)-аміду пропан-1-сульфонової кислоти (72, 1,5 г, 6,38 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) в атмосфері азоту, охолодженого до -78°C на бані сухий лід/ацетон додавали дізопропіламід літію (0,80 М в тетрагідрофурані, 24 мл, свіжоприготовлений з н-бутиллітію і дізопропіламіну). Через 30 хвилин до реакційної суміші краплями додавали N,N-диметилформамід (542 мкл, 7,018 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при -78°C і залишали при кімнатній температурі на 40 хвилин. Реакційну суміш виливали у воду і екстра-

гували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 5% етилацетат в гексані, і одержували тверду речовину світло-жовтого кольору (73, 300 мг, 18%). $\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}-\text{H}^+] = 262,3$.

Приклад 8: Синтез [3-(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-аміду пропан-1-сульфонової кислоти P-1116.

Сполуку P-1116 синтезували у чотири Стадії з етилового естеру 3-амінобензойної кислоти 74, як це представлено на Схемі 20.

Схема 20



Стадія 1 - Одержання етилового естеру 3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензойної кислоти (75):

До етилового естеру 3-амінобензойної кислоти (74, 5,0 г, 0,030 моль) в метиленхлориді (30 мл) додавали піридин (3,67 мл, 0,045 моль) і пропан-1-сульфонілхлорид (3,75 мл, 33,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Бажану сполуку виділяли за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 20% етилацетат в гексані, і одержували тверду речовину білого кольору (75, 6,0 г, 74,1%).

Стадія 2 - Одержання 3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензойної кислоти (76):

До етилового естеру 3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензойної кислоти (75, 1,60 г, 5,90 ммоль) у воді додавали гідроксид літію (1,0 г, 4,2 ммоль) і тетрагідрофуран (20 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш підкислювали 1N HCl і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і промивали етилацетатом, одержуючи сполуку (76, 1,2 г, 84,5%) у вигляді твердої речовини білого кольору. $\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}-\text{H}^+] = 242,1$.

Стадія 3 - Одержання 3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензоїлхлориду (77)Ж

Розчин 3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензойної кислоти (76, 1,20 г, 4,93 ммоль) в тійонілхлориді кип'ятили протягом 3 годин. Після випаровування одержували сполуку 77 у вигляді твердої речовини білого кольору, яку застосовували далі на наступній Стадії.

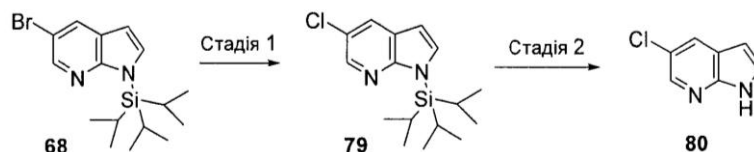
Стадія 4 - Одержання [3-(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-аміду пропан-1-сульфонової кислоти (P-1116):

До трихлориду алюмінію (4,8 г, 36,0 ммоль) в метиленхлориді (70 мл), в атмосфері азоту додавали 5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин (67, 797 мг, 4,04 ммоль) розчинений в метиленхлориді (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, далі додавали 3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензоїлхлорид (77, 1,10 г, 4,20 ммоль) розчинений в метилендихлориді (4 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 30% етилацетат в гексані, і одержували тверду речовину білого кольору (P-1116, 300,0 мг). $\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}-\text{H}^+] = 420,1, 422,1$.

Приклад 9: Синтез 5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридину 80.

Сполуку 80 синтезували у дві Стадії з 5-бром-1-триізопропілсиліл-7-азаіндолом 68, як це представлено на Схемі 21.

Схема 21



Стадія 1 - Одержання 5-хлор-1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-б]піридину (79):

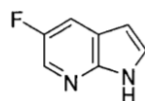
До 5-бром-1-триізопропілсиланіл-7-азаіндолу (68, 1,60 г, 4,53 ммоль, одержаного як описано у Прикладі 6) в тетрагідрофурані (50 мл), в атмосфері азоту при -78°C , додавали трет-бутиллітій (1,70 М в гексані, 6,12 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, далі додавали гексахлоретан (1,29 г, 5,43 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин, виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували, одержуючи неочищену сполуку (79, 1,60 г). $\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^{+} = 309,3$.

Стадія 2 - Одержання 5-хлор-1H-піроло[2,3-б]піридину (80):

До 5-хлор-1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-б]піридину (79, 1,40 г, 4,53 ммоль) в тетрагідрофурані (15 мл) додавали фторид тетра-н-бутиламонію (1,42 г, 5,43 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі про-

тягом 10 хвилин. Реакційну суміш концентрували і виділяли продукт за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 30% етилацетат в гексані, і одержували сполуку (80, 0,40 г 58% за 2 Стадії). $\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^{+} = 153,1$.

5-Фтор-1H-піроло[2,3-б]піридин 81

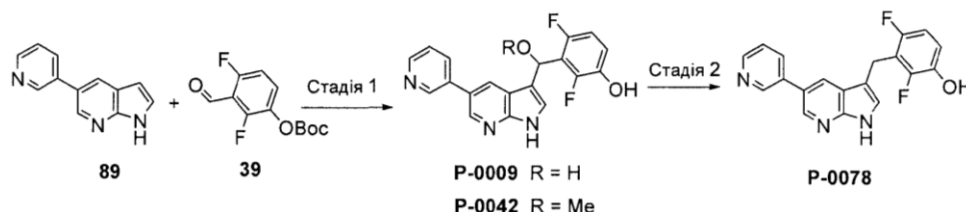


одержували за Схемою 21, на Стадії І замінюючи гексахлоретан на N-фтор-N-(фенілсульфоніл)-бензолсульфонамід. $\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^{+} = 137,1$.

Приклад 10: Синтез 2,4-дифтор-3-(5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-фенолу P-0078 і пов'язаних з ним сполук.

Сполуку P-0078 синтезували у дві Стадії з 5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-б]піридин 89, як це представлено на Схемі 24.

Схема 24



Стадія 1 - Одержання 2,4-дифтор-3-[гідрокси-(5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метил]-фенолу (P-0009):

До трет-бутилоксикарбоніл-2,4-дифтор-3-формілфенілового естеру (39, 0,405 г, 15,7 ммоль) в метанолі (36 мл), в атмосфері азоту, додавали 5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-б]піридин (89, 288,0 мг, 14,8 ммоль, одержаний як описано у Прикладі 17) і гідроксид калію (145,0 мг, 25,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 4% метанол в метилхлориді, одержуючи дві окремі сполуки, (P-0009, 0,23 г, 44,1%, $\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^{+} = 354,1$) у вигляді безбарвної олієподібної речовини і (P-0042, 0,050 г, 9,2%, $\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^{+} = 367,1$) у вигляді безбарвної олієподібної речовини.

Стадія 2 - Одержання 2,4-дифтор-3-(5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-фенолу (P-0078):

До 2,4-дифтор-3-[гідрокси-(5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метил]-фенолу (P-0009, 34,0 мг, 0,096 ммоль) в ацетонітрилі (15 мл), додавали трифтороцтову кислоту (1 мл, 13,0 ммоль) і триетилсилан (2 мл, 12,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційну суміш виливали у розчин бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 30% етилацетат в гексані, і одержували сполуку (P-0078, 6,0 мг, 19%). $\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^{+} = 338,1$.

Додаткові сполуки одержували за Схемою 24, на Стадії 1 замінюючи трет-бутоксикарбоніл-2,4-дифтор-3-формілфенілестер 39 придатним альдегідом і/або 5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-б]піридин 89 придатним азаіндолом. Азаіндоли купували

готовими або синтезували як описано у Прикладах 6 і 17. Альдегіди одержували як описано у Прикладі 5 (до Стадії 2). Деякі сполуки були виділені на Стадії 1, у вигляді гідрокси або метоксипохідних. За описаною процедурою були одержані наступні сполуки:

Пропан-2-сульфонової кислоти {3-[(5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метоксиметил]-2,4-дифторфеніл}-амід (P-0356),

Пропан-2-сульфонової кислоти [3-(5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-2,4-дифторфеніл]-амід (P-0867),

Пропан-2-сульфонової кислоти {2,4-дифтор-3-[метокси-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метил]-феніл}-амід (P-0947),

Пропан-1-сульфонової кислоти {3-[(5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-гідроксиметил]-2,4-дифторфеніл}-амід (P-0188),

Пропан-1-сульфонової кислоти [3-(5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-2,4-дифторфеніл]-амід (P-0910),

Диметиламіно-1-сульфонової кислоти {2,4-дифтор-3-[гідрокси-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метил]-феніл}-амід (P-0944),

Пропан-1-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(5-феніламіно-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-феніл]-амід (P-0818),

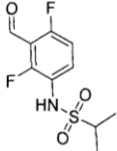
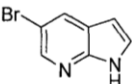
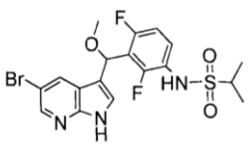
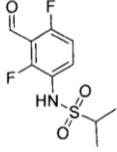
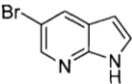
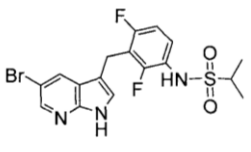
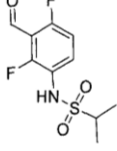
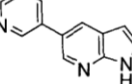
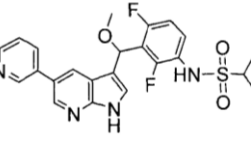
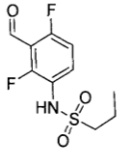
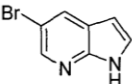
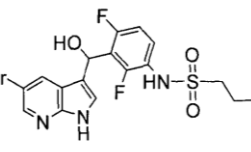
Пропан-1-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(5-феніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-феніл]-амід (P-0911),

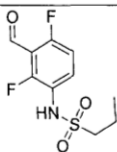
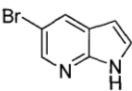
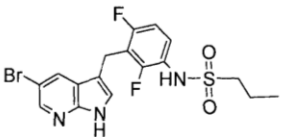
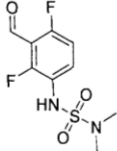
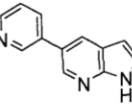
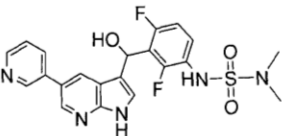
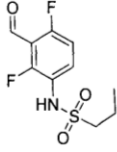
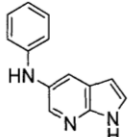
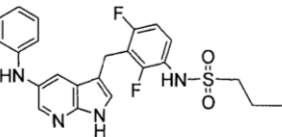
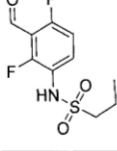
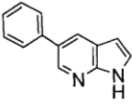
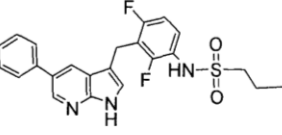
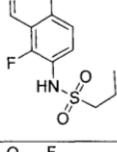
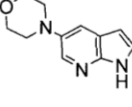
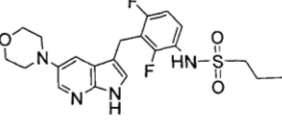
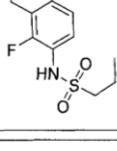
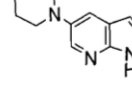
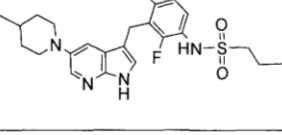
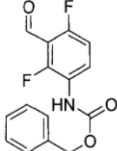
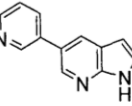
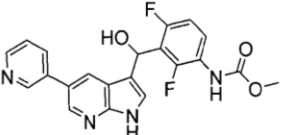
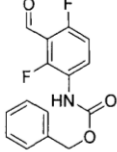
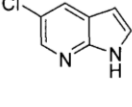
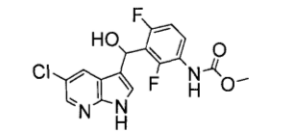
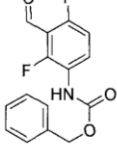
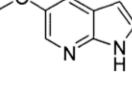
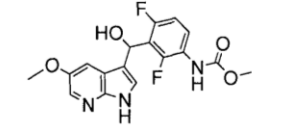
Пропан-1-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(5-морфолін-4-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-феніл]-амід (P-0964),

Пропан-1-сульфонової кислоти {2,4-дифтор-3-[5-(4-метил-піперидин-1-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил]-феніл}-амід (P-0984) і

Метиловий естер {2,4-дифтор-3-[гідрокси-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метил]-феніл}-карбаїнової кислоти (P-0065).

У наступній таблиці наведено альдегід (колонка 2) і азаїндол (колонка 3), які застосовували для одержання бажаної сполуки (колонка 4). У колонці 1 наведено номер сполуки, а в колонці 5 - визначену масу. Сполуки виділені на Стадії 1 Схеми 24 також наведені у колонці 1.

	Альдегід	Азаїндол	Сполука	Визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺ *
P-0356 Стадія 1				474,1 476,1
P-0867				460,2
P-0947 Стадія 1				459,2
	Альдегід	Азаїндол	Сполука	Визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺ *
P-0188 Стадія 1				460 462

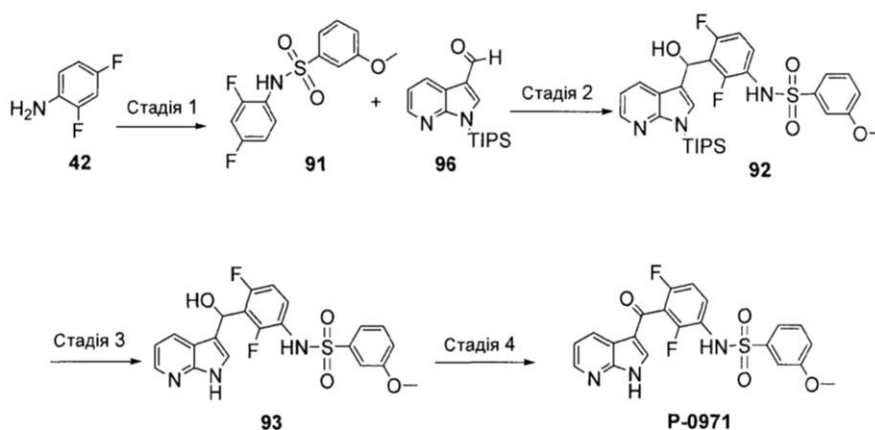
P-0910				444,1 446,1
P-0944 Стадія 1				460,2
P-0818				457,1
P-0911				442,2
P-0964				449,3 [M-H] ⁺
P-0984				463,3
	Альдегід	Азаіндол	Сполука	Визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-0065 Стадія 1				
виділено на Стадії 1				
виділено на Стадії 1				

виділено на Стадії 1				
виділено на Стадії 1				

Приклад 11: Синтез N-[2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]-3-метоксибензолсульфонаміду P-0971.

Сполуку P-0971 синтезували у чотири Стадії з 2,4-дифторфеніламіну 42, як це представлено на Схемі 26.

Схема 26



Стадія 1 - Одержання N-(2,4-дифторфеніл)-3-метоксибензолсульфонаміду (91):

До 2,4-дифторфеніламіну (42, 0,44 мл, 4,4 ммоль) в метиленхлориді (10 мл), в атмосфері азоту, додавали піридин (1 мл, 12,4 ммоль) і 3-метоксибензол-сульфонілхлорид (1,00 г, 4,84 ммоль). Через 12 годин реакційну суміш виливали у холодний 1M HCl і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 20% етилацетат в гексані, і одержували тверду речовину світло-жовтого кольору (91, 0,90 г, 69%). $MS(EI)[M+H]^+ = 300$.

Стадія 2 - Одержання N-(2,4-дифтор-3-[гідрокси-(1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метил]-феніл)-3-метоксибензолсульфонаміду (92):

До N-(2,4-дифторфеніл)-3-метоксибензолсульфонаміду (91, 0,148 г, 0,494 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) охоложеному до $-78^{\circ}C$ на бані сухий лід/ацетон в атмосфері азоту краплями додавали діізопропіламід літію (0,85 M в тетрагідрофурані, 1,45 мл, 1,23 ммоль). Через 30 хвилин до реакційної суміші краплями додавали 1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбальдегід (96, 0,15 г, 0,500 ммоль), одержаний як описано у Прикладі 12) в тетрагідрофурані (2 мл). Далі реакційну суміш перемішували протягом 1 години при $-78^{\circ}C$ і залишали нагріватись до кімнатної температури. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 40% етилацетат в гексані, і одержували тверду речовину світло-жовтого кольору (92, 0,080 г, 26,8%). $MS(EI)[M+H]^+ = 602$.

Стадія 3 - Одержання N-(2,4-дифтор-3-[гідрокси-(1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метил]-феніл)-3-метоксибензолсульфонаміду (93):

До N-(2,4-дифтор-3-[гідрокси-(1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метил]-феніл)-3-метоксибензолсульфонаміду (92, 0,075 г, 0,12 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл), додавали фторид тетра-н-бутиламонію (0,039 г, 0,15 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат

концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 3% метанол в дихлорметані, одержуючи тверду речовину світло-жовтого кольору (93, 0,030 г, 55%). $MC(ECl)[M+H]^+ = 446$.

Стадія 4 - Одержання N-[2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)феніл]-3-метоксибензолсульфонамід (P-0971):

До N-[2,4-дифтор-3-(гідрокси-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)метил)-феніл]-3-метоксибензолсульфонамід (93, 0,02 г, 0,05 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл) в атмосфері азоту додавали періодинан Десса-Мартіна (0,02 г, 0,015 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 3% метанол в дихлорметані, одержуючи тверду речовину світло-жовтого кольору (P-0971, 0,010 г, 50%). $MC(ECl)[M+H]^+ = 444$.

Додаткові сполуки одержували за Схемою 26, на Стадії 1 замінюючи 3-метоксибензол сульфонілхлорид відповідним сульфонілхлоридом. За описаною процедурою були одержані наступні сполуки:

N-[2,4-Дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-2,5-диметоксибензолсульфонамід (P-1131),

N-[2,4-Дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-4-метоксибензолсульфонамід (P-0958),

Піперидин-1-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід (P-0952),

N-[2,4-Дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-4-трифторметилбензолсульфонамід (P-0931),

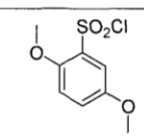
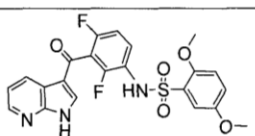
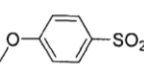
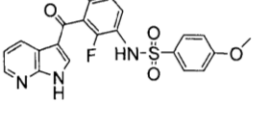
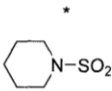
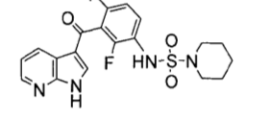
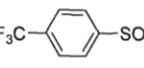
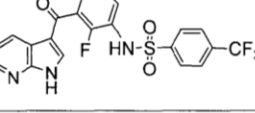
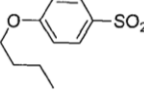
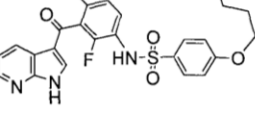
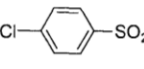
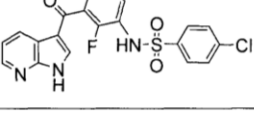
4-Бутокси-N-[2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-бензолсульфонамід (P-1006),

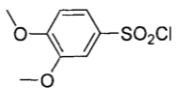
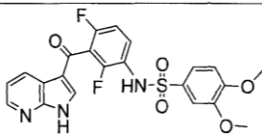
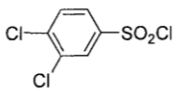
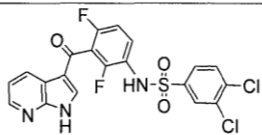
4-Хлор-N-[2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-бензолсульфонамід (P-0937),

N-[2,4-Дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3,4-диметоксибензолсульфонамід, (P-1090), і

3,4-Дихлор-N-[2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-бензолсульфонамід (P-1015).

У наступній таблиці наведено сульфонілхлориди (колонка 2), які застосовували для одержання бажаної сполуки (колонка 3). У колонці 1 наведено номер сполуки, а в колонці 4 - визначену масу.

	Сульфонілхлорид	Сполука	Визначена MC(ECl) [M+H] ⁺
P-1131			474,2
P-0958			444,2
P-0952			421,2
P-0931			482,2
P-1006			486,2
P-0937			446,1 [M-H] ⁺

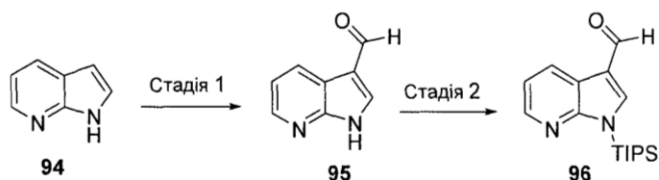
	Сульфонілхлорид	Сполука	Визначена МС(ЕСІ) [M+H] ⁺
P-1090			474,2
P-1015			480,0 482,1 [M-H] ⁻

* Піперидин-1-сульфонілхлорид одержували з сульфурилхлориду і піперидину в ацетонітрилі при кип'ятінні протягом 8 годин, концентрували і використовували без додаткового очищення.

Приклад 12: Синтез 1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбальдегіду 96.

Сполуку 96 синтезували у дві Стадії з 7-азаіндолу 94 як описано на Схемі 27.

Схема 27



Стадія 1 - Одержання 1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбальдегіду (95):

До 1H-Піроло[2,3-b]піридину (94, 16,0 г, 135 ммоль) у воді (110 мл), додавали гексаметилен-тетрамін (26,0 г, 185 ммоль) і оцтову кислоту (55 мл, 967 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили протягом 12 годин, додавали воду (329 мл) і охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш відфільтровували і промивали водою, одержуючи сполуку (95, 15,0 г, 76%). МС(ЕСІ)[M+H]⁺ = 147.

Стадія 2 - Одержання 1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбальдегіду (96):

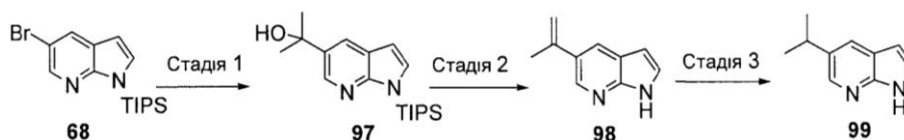
До 1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбальдегіду (95, 4,05 г, 27,71 ммоль) в тетрагідрофурані (30 мл) в атмосфері азоту додавали гідрид натрію (60% в мінеральному маслі, 1,5 г, 38 ммоль) і

триізопропілсиліл хлорид (8 мл, 38 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 10% етилацетат в гексані, і одержували сполуку (96, 3,0 г, 36%). МС(ЕСІ)[M+H]⁺ = 303.

Приклад 13: Синтез 5-ізопропіл-1H-піроло[2,3-b]піридину 99.

Сполуку 98 синтезували утри Стадії з 5-бром-1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридину 68 як описано на Схемі 28.

Схема 28



Стадія 1 - Одержання 2-(1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-пропан-2-олу (97):

До 5-бром-1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридину (68, 2,0 г, 5,66 ммоль, одержаного як описано у Прикладі 6) в тетрагідрофурані (20 мл), охолоджену до -78°C на бані сухий лід/ацетон в атмосфері азоту краплями додавали трет-бутиллітій (1,7 М в тетрагідрофу-

рані, 7,3 мл, 12 ммоль). Через 20 хвилин до реакційної суміші краплями додавали ацетон (0,830 мл, 11 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при -78°C і залишали нагріватись до кімнатної температури. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентру-

вали і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 10% етилацетат в гексані, і одержували сполуку (97, 1,30 г, 69%) $MS(ESI)[M+H]^+ = 333$.

Стадія 2 - Одержання 5-ізопропеніл-1H-піроло[2,3-b]піридину (98):

До 2-(1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-пропан-2-олу (97, 0,500 г, 1,5 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) в атмосфері азоту додавали триетилсилан (1 мл, 6,3 ммоль) і трифтороцтову кислоту (0,50 мл, 6,5 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили протягом 3 годин, охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії

на силікагелі, використовуючи як елюент 50% етилацетат в гексані, і одержували сполуку (98, 0,200 г, 84%). $MS(ESI)[M+H]^+ = 159$.

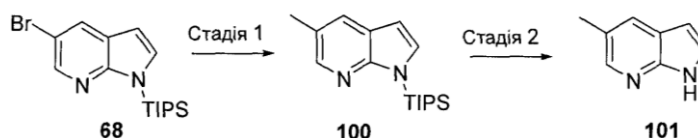
Стадія 3 - Одержання 5-ізопропіл-1H-піроло[2,3-b]піридину (99):

До 5-ізопропеніл-1H-піроло[2,3-b]піридину (98, 0,080 г, 0,501 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл) додавали 20% гідроксид паладію на вугіллі (5,0 мг). Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню при тиску 40 псі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш відфільтровували і концентрували, одержуючи сполуку (99, 0,078 г, 96%). $MS(ESI)[M+H]^+ = 161$.

Приклад 14: Синтез 5-Метил-1H-піроло[2,3-b]піридину 101.

Сполуку 101 синтезували у дві Стадії з 5-бром-1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридину 68 як описано на Схемі 29.

Схема 29



Стадія 1 - Одержання 5-Метил-1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридину (100):

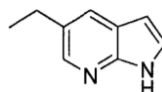
До $PdCl_2(dppf)$ (0,04 г, 0,05 ммоль) в толуолі (10 мл) в атмосфері азоту додавали 5-бром-1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин (68, 0,3 г, 0,8 ммоль, одержаний як описано у Прикладі 6, 1 мл в толуолі) і метилмагнійбромід (1,0 M в тетрагідрофурані, 3 мл, 3,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90°C протягом 2 годин і охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш виливали у розчин лимонної кислоти (0,1 M у воді) і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 50% етилацетат в гексані, одержуючи сполуку (100, 0,16 г, 60,0%). $MS(ESI)[M+H]^+ = 289,4$.

Стадія 2 - Одержання 5-метил-1H-піроло[2,3-b]піридину (101):

До 5-метил-1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридину (100, 0,160 г, 0,55 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл) додавали фторид тетра-н-бутиламонію (0,145 г, 0,55 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кім-

натній температурі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 3% метанол в дихлорметані одержуючи тверду речовину світло-жовтого кольору (101, 0,07 г, 95%). $MS(ESI)[M+H]^+ = 133,2$.

5-Метил-1H-піроло[2,3-b]піридин

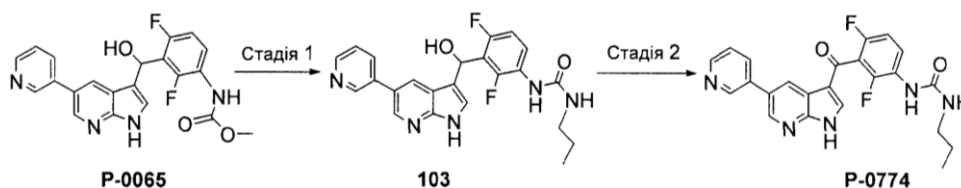


одержували за Схемою 29, на Стадії 1 замінюючи метилмагнійбромід етилмагнійбромідом.

Приклад 15: Синтез 1-[2,4-дифтор-3-(5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-пропілсечовини P-0774 і пов'язаних з нею сполук.

Сполуку P-0774 синтезували у дві Стадії з метилового естеру {2,4-дифтор-3-[гідрокси-(5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метил]-феніл}-карбамінової кислоти P-0065 як описано на Схемі 30.

Схема 30



Стадія 1 - Одержання 1-{2,4-дифтор-3-[гідрокси-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метил]-феніл}-3-пропілсечовини (103):

До метилового естеру {2,4-дифтор-3-[гідрокси-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метил]-феніл}-карбамінової кислоти (P-0065, 30,0 мг, 0,07 ммоль, одержаного як описано у Прикладі 10) додавали 1-пропанамін (2 мл, 20 ммоль) і нагрівали до 120°C протягом 20 хвилин у мікрохвильовому приладі CEM Discover. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 5% метанол в метиленхлориді, одержуючи сполуку (103, 20,0 мг, 60%). $MS(EI)[M+H]^+ = 438,51$.

Стадія 2 - Одержання 1-[2,4-дифтор-3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-пропілсечовини (P-0774):

До 1-{2,4-дифтор-3-[гідрокси-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метил]-феніл}-3-пропілсечовини (103, 20,0 мг, 0,04 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл) в атмосфері азоту додавали періодинан Десса-Мартіна (23,0 мг, 0,055 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин. Реакційну суміш концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 1% метанол в дихлорметані, одержуючи сполуку (P-0774, 6,0 мг, 30%). $MS(EI)[M+H]^+ = 436,5$.

Додаткові сполуки одержували за Схемою 30, замінюючи 1-пропанамін придатним аміном і необов'язково замінюючи метиловий естер {2,4-дифтор-3-[гідрокси-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метил]-феніл}-карбамінової кислоти P-0065 придатним метиловим естером карбамінової кислоти (див. Приклад 10) на Стадії 1. За описаною процедурою були одержані наступні сполуки:

1-втор-Бутил-3-[2,4-дифтор-3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1289),

1-Циклопентил-3-[2,4-дифтор-3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1317),

1-Бутил-3-[2,4-дифтор-3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1318),

1-Бутил-3-[2,4-дифтор-3-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1567),

1-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-3-(2-морфолін-4-іл-етил)-сечовина (P-1580),

1-Бутил-3-[3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-сечовина (P-1586),
Морфолін-4-карбонової кислоти [3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-амід (P-1606),

1-Бутил-3-[3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-1-метилсечовина (P-1612),

1-Бутил-3-[2,4-дифтор-3-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-1-метилсечовина (P-1884),

Морфолін-4-карбонової кислоти [2,4-дифтор-3-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід (P-1894),


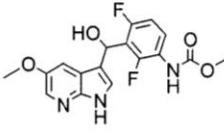
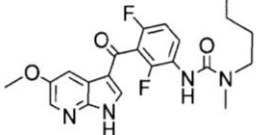

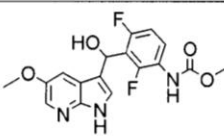
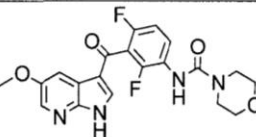

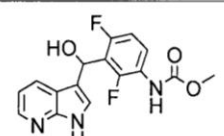
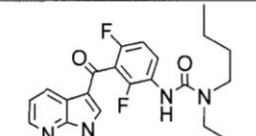

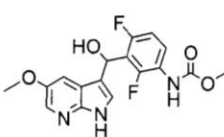
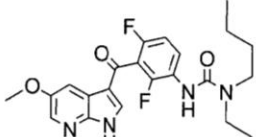

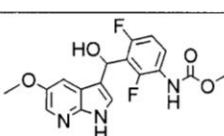
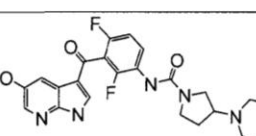
1-Бутил-3-[2,4-дифтор-3-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-1-етилсечовина (P-1983),

1-Бутил-3-[2,4-дифтор-3-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-1-етилсечовина (P-1994), і

3-Діетиламіно-піролідин-1-карбонової кислоти [2,4-дифтор-3-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід (P-2015).

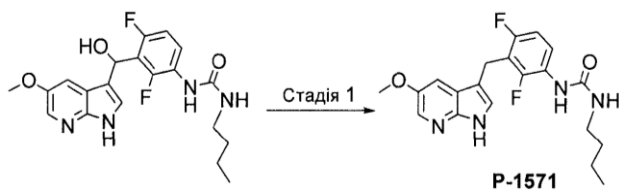
У наступній таблиці наведено амін (колонка 2) і метиловий естер карбамінової кислоти (колонка 3), які застосовували для одержання бажаних сполук (колонка 4). У колонці 1 наведено номер сполуки, а в колонці 5 - визначену масу.

	Амін	Метилловий естер карбамінової кислоти	Сполука	визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-1289				450,4
P-1317				462,4
P-1318				450,5
P-1567				403,2
P-1580				464,3
P-1586				407,3
P-1606				421,1
P-1612				421,3

	Амін	Метилловий естер карбамінової кислоти	Сполука	визначена МС(ЕСІ) [M+H] ⁺
P-1884				417,4
P-1894				417,4
P-1983				401,4
P-1994				431,4
P-2015				472,4

Проміжний продукт Стадії 1 зі Схеми 30 альтернативно може реагувати в умовах відновлення з одержанням аналогічної сполуки в якій карбонільний лінкер між 3-положенням азаіндольного кільця і фенільним кільцем є метилом. Продукт на Стадії 1 представляє собою суміш гідрокси і метоксиметилзаміщеного лінкера

3-положення, які можна вводити в реакцію відновлення у вигляді суміші або виділяти окремо. Таке відновлення представлено далі із застосуванням продукту Стадії 1 за методикою одержання P-1567 для одержання 1-бутил-3-[2,4-дифтор-3-(5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-феніл]-сечовини P-1571.



Стадія 1 - Одержання 1-Бутил-3-[2,4-дифтор-3-(5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-феніл]-сечовини (P-1571):

Суміш 1-бутил-3-2,4-дифтор-3-[гідрокси-(5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метил]-фенілсечовини (41 мг, 0,00081 моль, виділеної на Стадії 1 Схеми 30), триетилсилану (2 мл, 0,01 моль) і трифтороцтової кислоти (1 мл, 0,01 моль) у 20 мл ацетонітрилу кип'ятили протягом 3 годин. Суміш концентрували і залишок повторно розчиняли в етилацетаті і розчині бікарбонату натрію. Органічний шар збирали, сушили над MgSO₄. Після хроматографування одержували тверду

сполуку майже білого кольору (P-1571, 18 мг, 57%). МС(ЕСІ) [M-H]⁺ = 389,2.

Додаткові сполуки одержували за методикою Стадії 1 Схеми 30 з наступним відновленням на Стадії 2, коли продукт Стадії 1 Схеми 30 може бути виділений як гідрокси- або метоксипохідне, або застосовували у вигляді суміші, на Стадії 1 замінюючи 1-пропанамін придатним аміном і метиловий естер {2,4-дифтор-3-[гідрокси-(5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метил]-феніл}-карбамінової кислоти P-0065 придатним метиловим естером карбамінової кислоти (див. Приклад 10). За описаною процедурою були одержані наступні сполуки:

1-Циклопентил-3-[2,4-дифтор-3-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-феніл]-сечовина (P-1572),

1-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-2,4-дифторфеніл]-3-циклопентил-сечовина (P-1575),

1-Бутил-3-[3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-2,4-дифторфеніл]-сечовина (P-1587),

1-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-2,4-дифторфеніл]-3-(2-морфолін-4-ілетил)-сечовина (P-1594),

Морфолін-4-карбонової кислоти [3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-2,4-дифторфеніл]-амід (P-1595),

1-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-2,4-дифторфеніл]-3-(2,2,2-трифторетил)-сечовина (P-1601),

1-Циклопентил-3-[2,4-дифтор-3-[5-(3-метансульфонілфеніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил]-феніл]-сечовина (P-1615),

1-Бутил-3-[3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-2,4-дифторфеніл]-1-метилсечовина (P-1625),


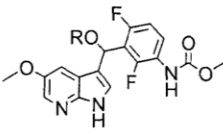
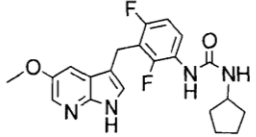

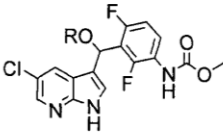
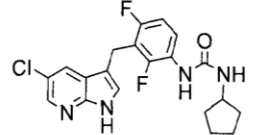

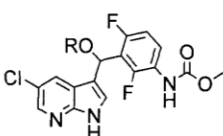
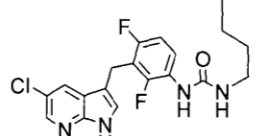
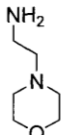
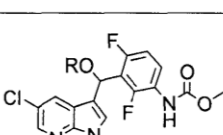
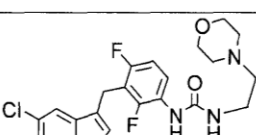

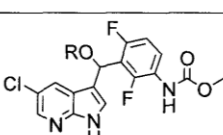
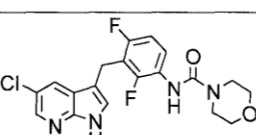

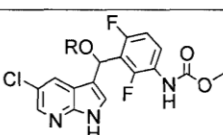
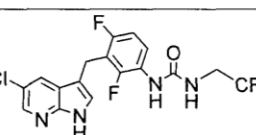
1-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-2,4-дифторфеніл]-3-циклопропілметилсечовина (P-1652),

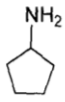
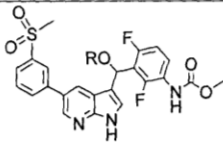
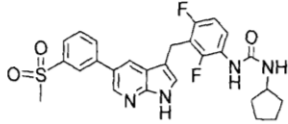

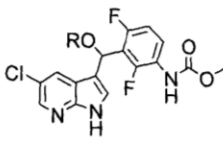
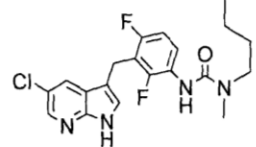

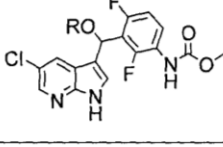
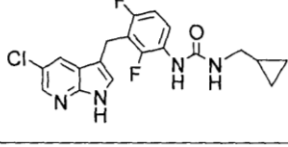
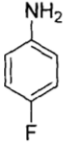
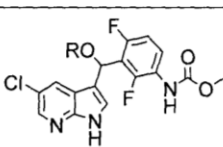
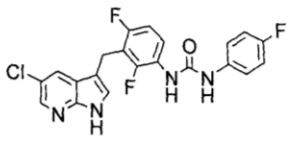
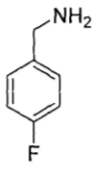
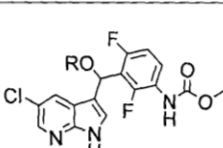
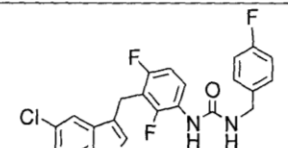
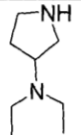
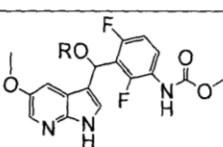
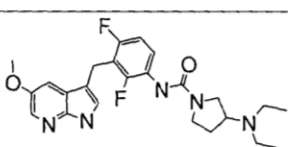
1-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-2,4-дифторфеніл]-3-(4-фторфеніл)-сечовина (P-1657),

1-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-2,4-дифторфеніл]-3-(4-фторбензил)-сечовина (P-1654), і

3-Діетиламіно-піролідін-1-карбонової кислоти [2,4-дифтор-3-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-феніл]-амід (P-2014).

У наступній таблиці наведено амін (колонка 2) і метиловий естер карбамінової кислоти (колонка 3), які застосовували для одержання бажаної сполуки (колонка 4). Для метилового естеру карбамінової кислоти, R може бути H або CH₃, де сполука може бути як сумішшю обох, так і будь-якою з виділених окремо сполук де R є H або R є CH₃. У колонці 1 наведено номер сполуки, а в колонці 5 - визначену масу.

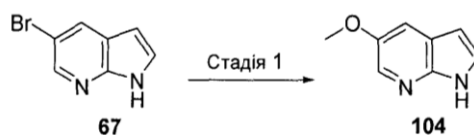
	Амін	Метиловий естер карбамінової кислоти	Сполука	визначена МС(ЕСІ) [M+H] ⁺
P-1572				401,2
P-1575				405,2
P-1587				393,3
P-1594				450,3
P-1595				407,2
P-1601				419,2

	Амін	Метилловий естер карбамінової кислоти	Сполука	визначена МС(ЕСІ) [M+H] ⁺
P-1615				525,2
P-1625				407,3
P-1652				391,2
P-1657				461,2
P-1654				445,2
P-2014				458,4

Приклад 16: Синтез 5-Метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину 104 і пов'язаних з ним сполук.

Сполуку 104 синтезували в одну Стадію з 5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину 67 як описано на Схемі 31.

Схема 31



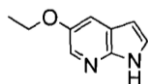
Стадія 1 - Одержання 5-Метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (104):

До 5-бром-7-азаіндолу (67, 500,0 мг, 2,53 ммоль) в N,N-диметилформаміді (8 мл) додавали йодид міді (I) (966 мг, 5,08 ммоль) і метоксид натрію в метанолі (3 М, 5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 120°C в атмосфері аргону. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за до-

помогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 20% етилацетат в гексані, і одержували тверду речовину білого кольору (104, 140 мг, 28%). МС(ЕСІ)[M+H]⁺ = 149,1. У альтернативному способі, 2,3 г (11,7 ммоль) 5-бром-7-азаіндолу (67, 2,3 г, 11,7 ммоль) розчиняли у 75 мл N,N-диметилформаміді і 50 мл метанолу (50 мл), при кімнатній температурі додавали метоксид натрію (32 г, 0,6 моль) і бромід міді (I) (3,2 г, 22,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом трьох годин при 100°C в атмосфері

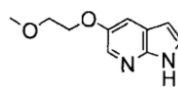
аргону. Суміш розводили етилацетатом і виливали у розчин хлорид амонію: гідроксид амонію (4:1). Органічний шар екстрагували розчином хлорид амонію: гідроксид амонію (4:1), промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, відфільтровували і концентрували. Бажану сполуку виділяли за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 30%-70% градієнт етилацетату в гексанах, одержуючи тверду речовину жовтого кольору (104, 0,27 г, 15,6%). МС(ЕСІ) $[M+H]^+ = 149,2$.

5-Етоксид-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин 506



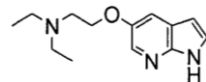
одержували за Схемою 31, замінюючи метанол етанолом і метоксид натрію етоксидом натрію.

5-(2-Метоксиетокси)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин 507



одержували за Схемою 31, замінюючи метанол на 2-метоксиетанол і метоксид натрію на 2-метоксиетоксид натрію (одержували з 2-метоксиетанолу і гідриду натрію). МС(ЕСІ) $[M+H]^+ = 193,3$.

Діетил-[2-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-ілокси)-етил]-амін 508

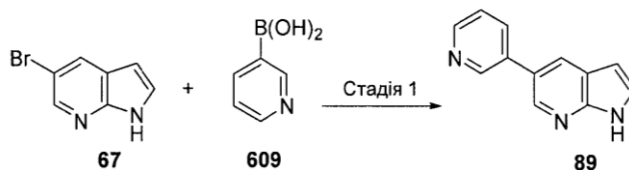


одержували за Схемою 31, замінюючи метанол 2-діетиламіноетанолом і метоксид натрію 2-діетиламіноетоксидом натрію (одержували з 2-діетиламіноетанолу і гідриду натрію). МС(ЕСІ) $[M+H]^+ = 234,5$.

Приклад 17: Синтез 5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину 89.

5-Піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин 89 синтезували в одну Стадію з 5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину 67 як описано на Схемі 32.

Схема 32



Стадія 1 - Одержання 5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (89):

До 5-бром-7-азаіндолу (67, 1,00 г, 5,08 ммоль) у воді (13 мл) і ацетонітрилі (36 мл) в атмосфері азоту додавали піридин-3-борну кислоту (609, 1,0 г, 8,1 ммоль), карбонат калію (1,79 г, 0,0130 моль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (50,0 мг, 0,043 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 170°C протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 25% етилацетат в гексані і одержували тверду речовину світло-жовтого кольору (89, 820 мг, 82%). МС(ЕСІ) $[M+H]^+ = 196,1$.

Додаткові сполуки одержували за Схемою 32, замінюючи піридин-3-борну кислоту придатною борною кислотою, або замінюючи 5-бром-7-азаіндол на 5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин, який вводять в реакцію з придатним арил- або гетероарилгалогенідом (тобто взаємодія естеру борної кислоти азаіндолу і галогеніду групи, яка приєднується по 5-положенню азаіндолу). За описаною процедурою були одержані наступні сполуки:

5-(4-Хлорфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (514),

5-(4-Фторфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (605),

5-Феніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин,

5-(6-Метоксипіридин-3-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин,

5-(2-Метоксипіримідин-5-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин,

5-Піридин-4-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин,

4-(1Н-Піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)-

бензолсульфонамід,

3-(1Н-Піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)-

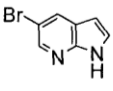
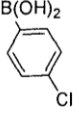
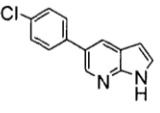
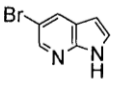
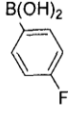
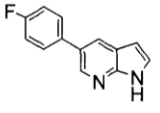
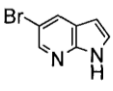
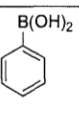
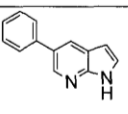
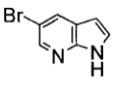
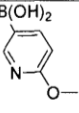
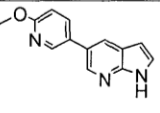
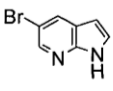
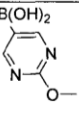
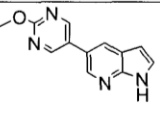
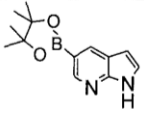
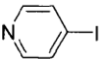
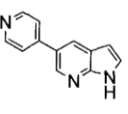
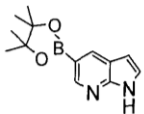
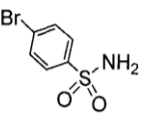
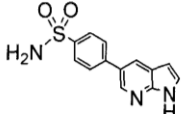
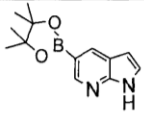
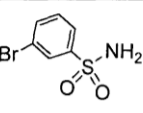
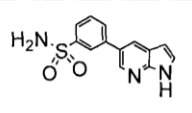
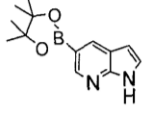
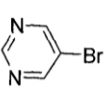
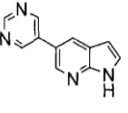
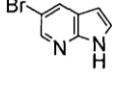
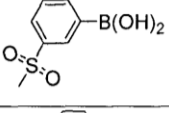
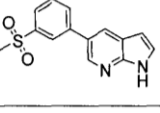
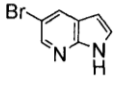
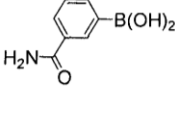
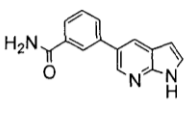
бензолсульфонамід,

5-Піримідин-5-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин,

5-(3-Метансульфонілфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (P-0173), і

3-(1Н-Піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)-бензамід (P-1622).

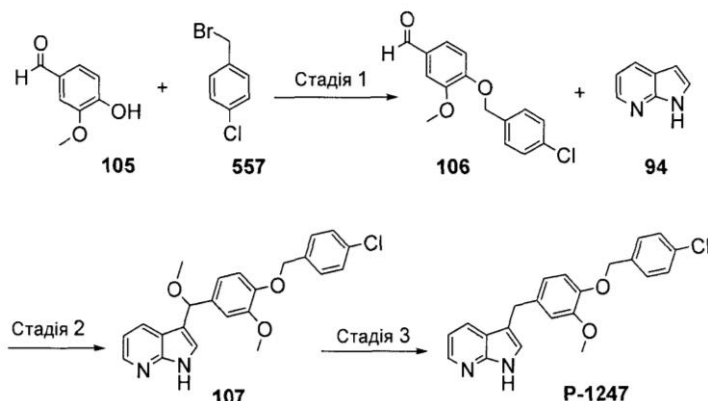
У наступній таблиці наведено вихідну сполуку, тобто 5-бром-7-азаіндол або 5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (колонка 1) і відповідний реагент, що приєднується у 5 положення азаіндолу (колонка 2) для одержання бажаної сполуки (колонка 3), у колонці 4 наведено визначену масу.

Вихідний азаіндол	Реагент, що приєднується у 5 положення	Сполука	визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
			229,1
			213,1
			195,2
			226,2
			227,2
			196,2
Вихідний азаіндол	Реагент, що приєднується у 5 положення	Сполука	визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
			274,1
			274,1
			197,2
			273,1
			238,2

Приклад 18: Синтез 3-(4-(4-хлорбензилокси)-3-метоксибензил)-1Н-піроло[2,3-б]піридину Р-1247.

Сполуку Р-1247 синтезували у три Стадії з 4-гідрокси-3-метоксибензальдегіду 105, як це представлено на Схемі 33.

Схема 33



Стадія 1 - Одержання 4-(4-хлорбензилокси)-3-метоксибензальдегіду (106):

До 4-гідрокси-3-метоксибензальдегіду (105, 600,0 мг, 3,94 ммоль) і 4-хлорбензилброміду (557, 1,20 г, 5,84 ммоль) в ацетонітрилі (6 мл) додавали карбонат калію (0,390 г, 2,82 ммоль). Реакційну суміш нагрівали за допомогою мікрохвиль потужністю 300 Вт при 120°C протягом 10 хвилин. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом і водою. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, відфільтровували і леткі домішки видаляли випаровуванням. Бажану сполуку очищали перекристалізацією з гексанів, одержуючи сполуку 106 (1,01 г, 93%). МС(ЕІ) $[M-H]^+ = 275,1$.

Стадія 2 - Одержання 3-((4-(4-хлорбензилокси)-3-метоксифеніл)(метокси)метил)-1Н-піроло[2,3-б]піридину (107):

До 1Н-Піроло[2,3-б]піридину (94, 0,235 г, 1,99 ммоль) і 4-(4-хлорбензилокси)-3-метоксибензальдегіду (106, 0,500 г, 1,81 ммоль) додавали 5 мл метанолу, потім твердий гідроксид калію (0,203 г, 3,61 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 днів. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар відділяли і видаляли леткі домішки, одержуючи тверду речовину, яку далі суспендували в гарячому етилацетаті. Суспензію залишали охолоджуватись і твердий залишок збирали за допомогою фільтрування одержуючи 107 (548 мг, 74%). МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 409,4$.

Стадія 3 - Одержання 3-(4-(4-хлорбензилокси)-3-метоксибензил)-1Н-піроло[2,3-б]піридину (Р-1247):

До 3-((4-(4-хлорбензилокси)-3-метоксифеніл)(метокси)метил)-1Н-піроло[2,3-б]піридину (107, 0,548 г, 1,34 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) додавали трифтороцтову кислоту (1,7 мл, 2,21 ммоль) і триетилсилан (3,47 мл, 2,17 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 15 годин. Видаляли леткі домішки і ба-

жану сполуку очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент градієнт від 0% до 60% етилацетату в гексанах і одержували тверду речовину білого кольору (Р-1247, 505 мг, 99%). МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 379,4$.

Додаткові сполуки одержували за Схемою 33, Стадії 2 і 3, замінюючи 4-(4-хлорбензилокси)-3-метоксибензальдегід 106 придатним альдегідом (одержаними як описано у Прикладі 34) і необов'язково замінюючи на Стадії 2 1Н-піроло[2,3-б]піридин 94 придатним заміненим 7-азайндолом (див. Приклад 9 або Приклад 16). За описаною процедурою були одержані наступні сполуки:

3-[3-Метокси-4-(4-трифторметилбензилокси)-бензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (Р-1721),

3-[3-Трифторметил-4-(4-трифторметилбензилокси)-бензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (Р-1797),

3-{3-Метокси-4-[4-(4-метилпіперазин-1-ілметил)-бензилокси]-бензил}-1Н-піроло[2,3-б]піридин (Р-1821),

3-[4-(4-Хлорбензилокси)-2-фтор-5-метоксибензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (Р-1844),

3-[4-(3-Фтор-4-трифторметилбензилокси)-3-метоксибензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (Р-1849),

3-[4-(4-Хлор-3-трифторметилбензилокси)-3-метоксибензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (Р-1851),

2-[2-Метокси-4-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-феноксиметил]-1Н-бензімідазол (Р-1870),

3-[4-(4-Хлор-2-фторбензилокси)-2-фтор-5-метоксибензил]-5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин (Р-1885),

3-[4-(3,4-Дихлорбензилокси)-3-метоксибензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (Р-1886),

3-[4-(4-Хлорбензилокси)-3-фторбензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (Р-1896),

2-[2-Фтор-4-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-феноксиметил]-1Н-бензімідазол (Р-1899),

3-(4-Бензилокси-2,5-дифторбензил)-1Н-піроло[2,3-б]піридин (Р-1901),

5-Хлор-3-[4-(4-хлорбензилокси)-2-фтор-5-метоксибензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (P-1970),

5-Хлор-3-[4-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-фтор-5-метоксибензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (P-1972),

3-[4-(4-Хлор-2-фторбензилокси)-2-фтор-5-метоксибензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (P-1973),

2-[4-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-5-фтор-2-метоксифеноксиметил]-1Н-бензімідазол (P-1976),

2-[5-Фтор-2-метокси-4-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-феноксиметил]-1Н-бензімідазол (P-1977),

2-[5-Фтор-2-метокси-4-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-феноксиметил]-1Н-бензімідазол (P-1978),

3-[4-[2-(2-Бром-етокси)-етокси]-2-фтор-5-метоксибензил]-5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин (P-1984),

5-Хлор-3-[2,5-дифтор-4-(2-метоксиетокси)-бензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (P-1986),

5-Хлор-3-[2-фтор-5-метокси-4-(2-метоксиетокси)-бензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (P-1990),

{3-[4-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-5-фтор-2-метоксифенокси]-пропіл}-діетил-амін (P-2004),

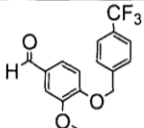

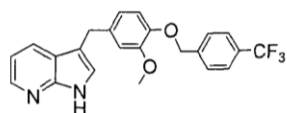
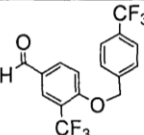

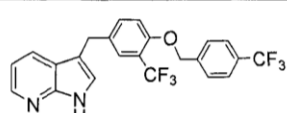
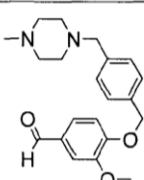

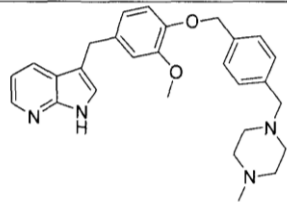
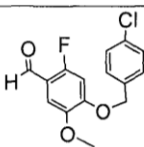

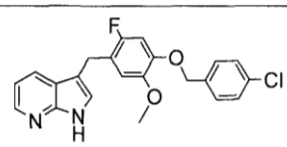
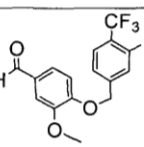

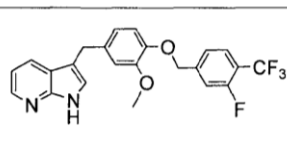
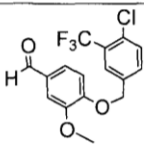

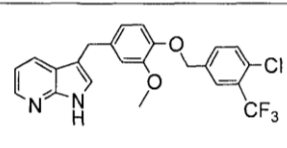
5-Хлор-3-[2-фтор-5-метокси-4-[2-(2-метоксиетокси)-етокси]-бензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (P-2002),

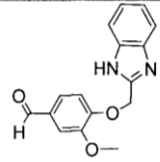

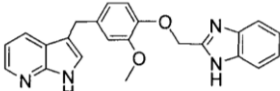
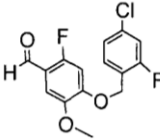
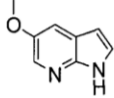
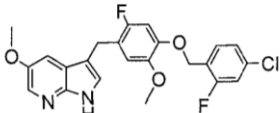
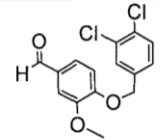

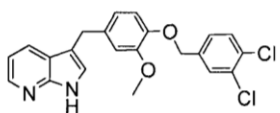
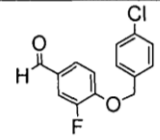

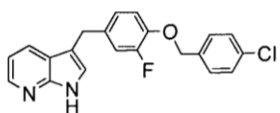
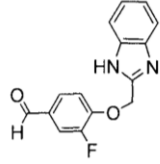

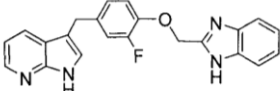
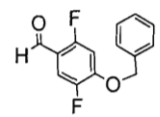

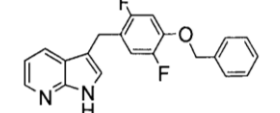
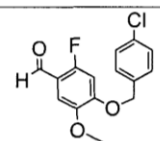
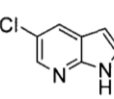
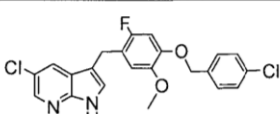
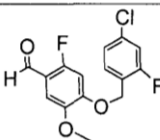
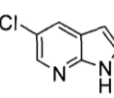
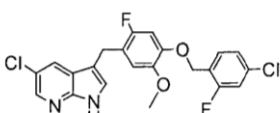
3-(4-Бензилокси-2,6-дифторбензил)-1Н-піроло[2,3-б]піридин (P-2022),

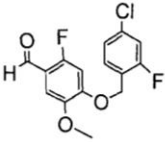

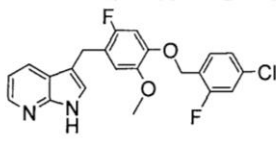
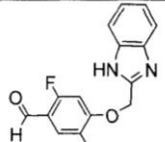
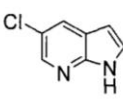
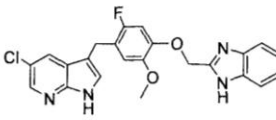
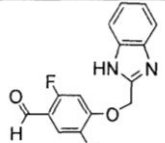
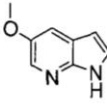
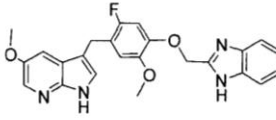
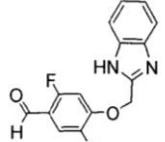

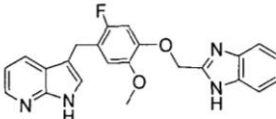
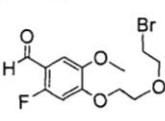
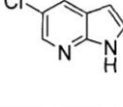
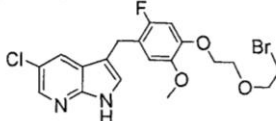
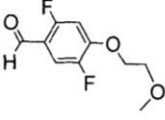
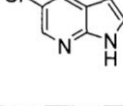
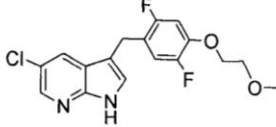
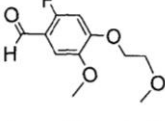
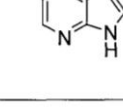
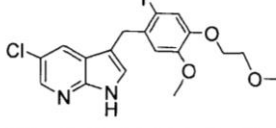
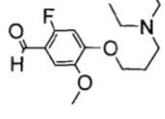
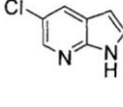
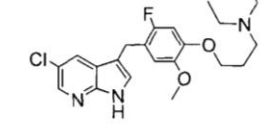
3-{2-Фтор-5-метокси-4-[2-(2-метоксиетокси)-етокси]-бензил}-5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин (P-2025), і

3-{2-Фтор-5-метокси-4-[2-(2-метоксиетокси)-етокси]-бензил}-1Н-піроло[2,3-б]піридин (P-2026).

У наступній таблиці наведено альдегід (колонка 2) і азаїндоли (колонка 3), які застосовували для одержання бажаної сполуки (колонка 4). У колонці 1 наведено номер сполуки, а в колонці 5 - визначену масу.

	Альдегід	Азаїндоли	Сполука	визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-1721				413,2
P-1797				451,3
P-1821				457,4
P-1844				397,2
P-1849				432,4
P-1851				

	Альдегід	Азаіндол	Сполука	визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-1870				385,4
P-1885				445,3
P-1886				413,3
P-1896				367,3
P-1899				373,4
P-1901				351,4
P-1970				431,2
P-1972				449,2

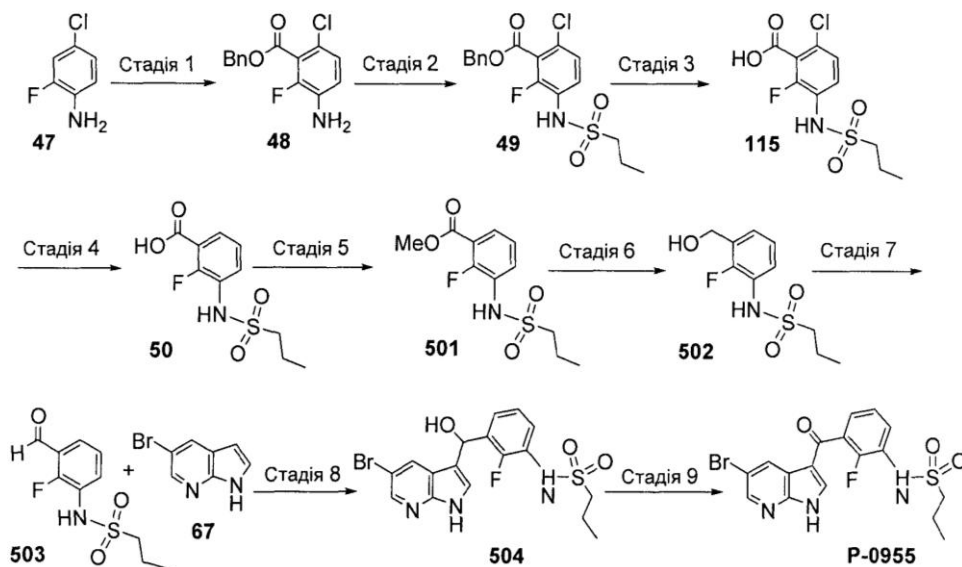
	Альдегід	Азаіндол	Сполука	визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-1973				415,3
P-1976				437,3
P-1977				433,4
P-1978				403,4
P-1984				457,4 459,4
P-1986				353,4
P-1990				365,3
P-2004				420,4

	Альдегід	Азаіндол	Сполука	визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-2002				409,3
P-2022				438,1
P-2025				405,2
P-2026				373,2

Приклад 19: Синтез [3-(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2-фторфеніл]-аміду пропан-1-сульфонової кислоти P-0955 і пов'язаних з ним сполук.

Альтернативно до способу за Прикладом 2, сполуку P-0955 синтезували у дев'ять Стадій з 4-хлор-2-фторфеніламіну 47, як це представлено на Схемі 37.

Схема 37



Стадія 1 - Одержання бензильового естеру 3-аміно-6-хлор-2-фторбензойної кислоти (48):

До 4-хлор-2-фторфеніламіну (47, 6,30 мл, 57,0 ммоль) в тетрагідрофурани (300 мл) при охолодженні на бані сухий лід/ацетон в атмосфері азоту повільно додавали н-бутиллітій (2,50 М в гексані, 24,4 мл). Через 20 хвилин до реакційної суміші повільно додавали 1,2-біс-(хлордиметилсиланіл)-етан (12,9 г, 60,0 ммоль) розчинений в тетрагідрофурани (40 мл). Через 1

годину до реакційної суміші повільно додавали н-бутиллітій (2,50 М в гексані, 25 мл). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 20 хвилин і залишали при кімнатній температурі на 60 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до -78°C, далі повільно додавали н-бутиллітій (2,50 М в гексані, 26 мл). Через 80 хвилин до реакційної суміші додавали бензилхлорформіат (10 мл, 70,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом ночі, далі додавали воду (80 мл) і кон-

центровану хлорводневу кислоту (25 мл). Реакційну суміш залишали при кімнатній температурі на 2 години. Органічний шар відділяли. Водний шар підлугували карбонатом калію і екстрагували етилацетатом. Органічні шари об'єднували і промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, відфільтровували і концентрували. Бажану сполуку виділяли за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан 20%), одержуючи безбарвну олієподібну речовину (48, 12,5 г, 78,3%). $MS(EI) [M+H]^+ = 280,0$.

Стадія 2 - Одержання бензилового естеру 6-хлор-2-фтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензойної кислоти (49):

До бензилового естеру 3-аміно-6-хлор-2-фторбензойної кислоти (48, 1,20 г, 4,3 ммоль) в метиленхлориді (28 мл) додавали піридин (0,52 мл, 6,4 ммоль) і пропансульфонілхлорид (0,685 г, 4,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, відфільтровували і концентрували. Бажану сполуку виділяли за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, одержуючи безбарвну олієподібну речовину (49, 960 мг, 58,0%). $MS(EI) [M-H]^+ = 384,1$.

Стадія 3 - Одержання 6-хлор-2-фтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензойної кислоти (115):

До бензилового естеру 6-хлор-2-фтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензойної кислоти (49, 6,00 г, 15,6 ммоль) в тетрагідрофурані (100 мл) додавали 1,0 М водного гідроксиду калію (100 мл). Реакційну суміш кип'ятили протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду, підкислювали до pH 2 за допомогою 1N хлорводневої кислоти і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, відфільтровували і концентрували, одержуючи тверду речовину білого кольору 115 (3,95 г, 85,8%).

Стадія 4 - Одержання 2-фтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензойної кислоти (50):

До 6-хлор-2-фтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензойної кислоти (115, 0,69 г, 2,3 ммоль) в метанолі (10 мл) додавали 20% гідроксид паладію на вугіллі (200 мг). Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню при тиску 50 псі протягом 2 годин. Реакційну суміш відфільтровували і концентрували, одержуючи тверду речовину білого кольору 50, яку застосовували на наступній Стадії. $MS(EI) [M-H]^+ = 260,1$.

Стадія 5 - Одержання метилового естеру 2-фтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензойної кислоти (501):

До 2-фтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензойної кислоти (50, 5,05 г, 0,0193 моль) в метиленхлориді (100 мл) додавали N,N-диметилформамід (0,075 мл, 0,97 ммоль) в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували на бані лід/вода, далі повільно додавали оксалілхлорид (2 М в метиленхлориді, 10,8 мл, 21,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кім-

натній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували на бані лід/вода, далі повільно додавали метанол (36 мл, 0,89 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 30% етилацетат в гексані, і одержували неочищену тверду речовину білого кольору 4,0 г.

Стадія 6 - Одержання (2-фтор-3-гідроксиметилфеніл)-аміду пропан-1-сульфонової кислоти (502):

До метилового естеру 2-фтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензойної кислоти (501, 3,80 г, 13,8 ммоль) в тетрагідрофурані (133 мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі додавали тетрагідроалюмінат літію (1 М в тетрагідрофурані, 20 мл, 20,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин, далі додавали 10 г $Na_2SO_4 \times 10H_2O$. Через 12 годин реакційну суміш відфільтровували, концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 5% метанол в метиленхлориді, одержуючи тверду речовину білого кольору (502, 3,0 г, 87,9%).

Стадія 7 - Одержання (2-фтор-3-формілфеніл)-аміду пропан-1-сульфонової кислоти (503):

До (2-фтор-3-гідроксиметилфеніл)-аміду пропан-1-сульфонової кислоти (502, 0,20 г, 0,81 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл) додавали перйодинан Десса-Мартіна (0,377 г, 0,89 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 20% етилацетат в гексані, і одержували тверду речовину білого кольору (503, 100 мг, 50,0%). $MS(EI) [M-H]^+ = 244,1$.

Стадія 8 - Одержання {3-[(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-гідроксиметил]-2-фторфеніл}-аміду пропан-1-сульфонової кислоти (504):

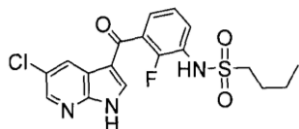
До 5-бром-7-азаіндолу 67 (312 мг, 1,58 ммоль) в метанолі (28 мл) в атмосфері азоту додавали (2-фтор-3-формілфеніл)-амід пропан-1-сульфонової кислоти (503, 370 мг, 1,5 ммоль) і гідроксид калію (422,8 мг, 7,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 20% етилацетат в гексані, і одержували бажану сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (504, 300 мг, 45,0%).

Стадія 9 - Одержання [3-(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-

дифторфеніл]-аміду пропан-1-сульфонової кислоти (P-0955):

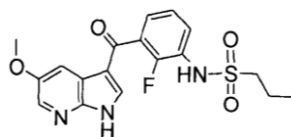
До {3-[(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-гідроксиметил]-2-фторфеніл]-аміду пропан-1-сульфонової кислоти (504, 0,650 г, 1,47 ммоль) в тетрагідрофурані (25 мл) охолодженого на бані лід/вода додавали періодинан Десса-Мартіна (0,748 г, 1,76 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Реакційну суміш виливали у воду, що містить тіосульфат натрію і карбонат калію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 20% етилацетат в гексані і промивали етилацетатом, одержуючи тверду речовину білого кольору. (P-0955, 0,35 г, 54,1%). $MS(EI) [M+H]^+ = 460,0, 462,0$.

[3-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2-фторфеніл]-амід бутан-1-сульфонової кислоти P-1250



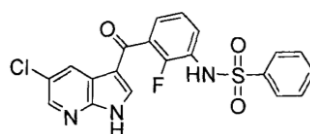
одержували за Схемою 37, на Стадії 1 замінюючи пропан-2-сульфонілхлорид на бутан-1-сульфонілхлорид і на Стадії 8 5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин 67 на 5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин 80 (див. Приклад 9). $MS(EI) [M+H]^+ = 408,1$.

[2-Фтор-3-(5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід пропан-1-сульфонової кислоти P-1256



одержували за Схемою 37, замінюючи 5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин 67 на 5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин 104 (див. Приклад 16) на Стадії 8. $MS(EI) [M+H]^+ = 390,1$.

N-[3-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2-фторфеніл] бензолсульфонамід P-1255

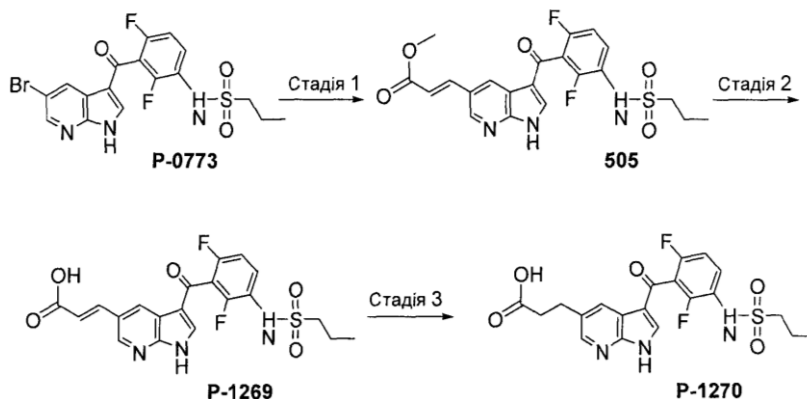


одержували за Схемою 37, замінюючи пропан-2-сульфонілхлорид бензолсульфонілхлоридом на Стадії 1 і 5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин 67 на 5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин 80 (див. Приклад 9) на Стадії 8. $MS(EI) [M+H]^+ = 428,0$.

Приклад 20: Синтез 3-3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензоїл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл-пропіонової кислоти P-1270.

Сполуку P-1270 синтезували у три Стадії з [3-(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-аміду пропан-1-сульфонової кислоти P-0773, як це представлено на Схемі 38.

Схема 38



Стадія 1 - Одержання метилового естеру (E)-3-3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензоїл]-1H-піроло [2,3-b]піридин-5-ілакрилової кислоти (505):

До [3-(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-аміду пропан-1-сульфонової кислоти (P-0773, 125,0 мг, 0,27 ммоль, одержаного як описано у Прикладі 4) в N,N-диметилформаміді (4 мл) в атмосфері азоту додавали ацетат паладію (15 мг, 0,068 ммоль),

трифенілфосфін (36 мг, 0,14 ммоль), метилакрилат (0,098 мл, 1,1 ммоль) і триетиламін (0,114 мл, 0,82 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 140°C протягом ночі, потім виливали у воду, підкислювали водою і екстрагували етилацетатом. До фільтрату додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,50 мл, 3,3 ммоль) в метиленхлориді (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували і очищали

за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 30% етилацетат в гексані одержуючи світло-жовту олієподібну речовину, яку застосовували на наступній Стадії без додаткового очищення.

Стадія 2 - Одержання 3-3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензоїл]-1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-ілакрилової кислоти (P-1269):

До метилового естеру (Е)-3-3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензоїл]-1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-ілакрилової кислоти (100,0 мг, 0,22 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл) і воді (1,50 мл) додавали гідроксид літію (21 мг, 0,86 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду, підкислювали 1N HCl до pH прилизно 1 і потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 20% етилацетат в гексані, і одержували

тверду речовину білого кольору (P-1269, 30 мг). $MC(ESI) [M+H]^+ = 448,0$.

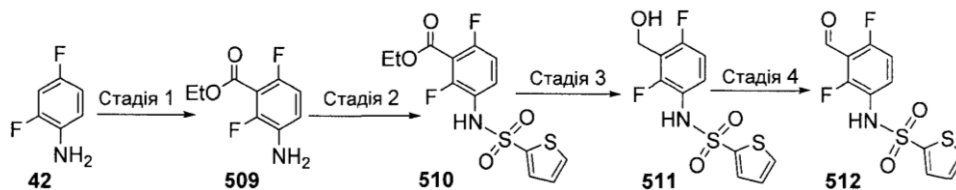
Стадія 3 - 3-3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензоїл]-1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-ілакрилової кислоти (P-1270):

До 3-3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензоїл]-1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-ілакрилової кислоти (P-1269, 20,0 мг, 0,045 ммоль) в метанолі (5 мл) додавали 20% $Pd(OH)_2/C$ (10 мг) в атмосфері водню. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш відфільтровували, концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 10% метанол в метиленхлориді, одержуючи тверду речовину білого кольору (P-1270, 8,8 мг). $MC(ESI) [M+H]^+ = 450,1$.

Приклад 21: Синтез (2,4-дифтор-3-формілфеніл)-аміду тіофен-2-сульфонової кислоти 508.

Сполуку 512 синтезували у чотири Стадії з 2,4-дифторфеніламіну 42, як це представлено на Схемі 39.

Схема 39



Стадія 1 - Одержання етилового естеру 3-аміно-4,2-дифторбензойної кислоти (509):

До 4,2-дифторфеніламіні (42, 6,30 мл, 57,0 ммоль) в тетрагідрофурані (300 мл), при охолодженні на бані сухий лід/ацетон в атмосфері азоту, повільно додавали н-бутиллітій (2,50 M в гексані, 24,4 мл). Через 20 хвилин до реакційної суміші повільно додавали розчинений в тетрагідрофурані (40 мл) 1,2-біс-(хлордиметилсиланіл)-етан (12,9 г, 60,0 ммоль). Через 1 годину, до реакційної суміші повільно додавали н-бутиллітій (2,50 M в гексані, 25 мл). Реакційну суміш перемішували при $-78^{\circ}C$ протягом 20 хвилин і потім залишали при кімнатній температурі на 60 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до $-78^{\circ}C$, далі повільно додавали н-бутиллітій (2,50 M в гексані, 26 мл). Через 80 хвилин до реакційної суміші додавали етилхлорформіат (6,69 мл, 70,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при $-78^{\circ}C$ протягом ночі, далі додавали воду (80 мл) і концентровану хлорводневу кислоту (25 мл). Реакційну суміш залишали при кімнатній температурі на 2 години. Органічний шар відділяли. Водний шар підлюговували карбонатом калію і екстрагували етилацетатом. Органічні шари об'єднували і промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, відфільтровували і концентрували. Бажану сполуку виділяли за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан 20%), одержуючи безбарвну олієподібну речовину (509, 4,6 г, 39%). $MC(ESI) [M+H]^+ = 218,1$.

Стадія 2 - Одержання етилового естеру 2,6-дифтор-3-(тіофен-2-сульфоніламіно)-бензойної кислоти (510):

До етилового естеру 3-аміно-2,4-дифторбензойної кислоти (509, 1,20 г, 5,93 ммоль) в метиленхлориді (28 мл) додавали піридин (0,52 мл, 6,4 ммоль) і тіофен-2-сульфонілхлорид (0,97 г, 5,38 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, відфільтровували і концентрували. Бажану сполуку виділяли за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексан 20%), одержуючи безбарвну олієподібну речовину (510, 1,2 г, 65,0%). $MC(ESI) [M+H]^+ = 348,2$.

Стадія 3 - Одержання (2,4-дифтор-3-гідроксиметилфеніл)-аміду тіофен-2-сульфонової кислоти (511):

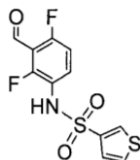
До етилового естеру 2,6-дифтор-3-(тіофен-2-сульфоніламіно)-бензойної кислоти (510, 1,6 г, 3,5 ммоль) в тетрагідрофурані (25 мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі додавали тетрагідроалюмінат літію (1 M в тетрагідрофурані, 8,08 мл, 8,08 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин, далі додавали 10 г $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$. Через 12 годин реакційну суміш відфільтровували, концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як

елюент 5% метанол в метиленхлориді, одержуючи тверду речовину білого кольору (511, 300,0 мг, 21,0%).

Стадія 4 - Одержання (2,4-дифтор-3-формілфеніл)-аміду тіофен-2-сульфонової кислоти (512):

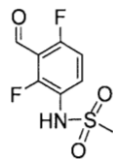
До (2,4-дифтор-3-гідроксиметилфеніл)-аміду тіофен-2-сульфонової кислоти (511, 0,46 г, 1,52 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл) додавали перйодинан Десса-Мартіна (0,71 г, 1,67 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 20% етилацетат в гексані, і одержували тверду речовину білого кольору (512, 100 мг, 21%). МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 304,2$.

(2,4-Дифтор-3-формілфеніл)-амід тіофен-3-сульфонової кислоти 513



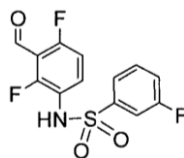
одержували за Схемою 39, замінюючи тіофен-2-сульфонілхлорид на тіофен-3-сульфонілхлорид на Стадії 2. МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 304,2$.

N-(2,4-Дифтор-3-формілфеніл)-метансульфонамід 577



одержували за Схемою 39, замінюючи тіофен-2-сульфонілхлорид на метансульфонілхлорид на Стадії 2.

N-(2,4-Дифтор-3-формілфеніл)-3-фторбензолсульфонамід 578

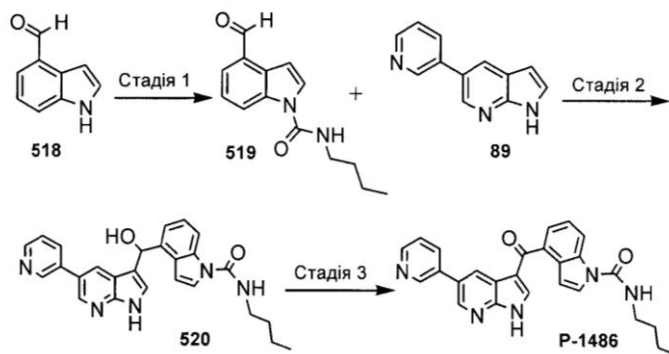


одержували за Схемою 39, замінюючи тіофен-2-сульфонілхлорид на 3-фторбензолсульфонілхлорид на Стадії 2.

Приклад 22: Синтез бутиламід 4-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-індол-1-карбонової кислоти Р-1486 і пов'язаних з ним сполук

Сполуку Р-1486 синтезували у три Стадії з 1Н-індол-4-карбальдегіду 518, як це представлено на Схемі 41.

Схема 41



Стадія 1 - Одержання бутиламід 4-форміл-індол-1-карбонової кислоти (519):

До 1Н-індол-4-карбальдегіду (518, 1,57 г, 10,8 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) додавали 1-ізоціанатобутан (1,81 мл, 16,2 ммоль), потім 4-диметиламінопіридин (130 мг, 1,1 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили протягом 48 годин. Реакцію зупиняли 1М НСІ (водн.) і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали бікарбонатом натрію і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, відфільтровували і концентрували, одержуючи тверду речовину світло-жовтого кольору (519, 2,62 г, 45%). МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 245,2$.

Стадія 2 - Одержання бутиламід 4-[гідрокси-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метил]-індол-1-карбонової кислоти (520):

До 5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (89, 51 мг, 0,26 ммоль, одержаного як описано у Прикладі 17) в метанолі (2 мл), додавали бутиламід 4-форміл-індол-1-карбонової кислоти (519, 84 мг, 0,34 ммоль) і гідроксид калію (44 мг, 0,78 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, відфільтровували і концентрували. Бажану сполуку виділяли за до-

помогою колонкової хроматографії на силікагелі і одержували тверду речовину майже білого кольору (520, 7 мг, 6%). МС(ЕСІ) $[M+H]^+$ = 440,3.

Стадія 3 - Одержання бутиламід 4-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-індол-1-карбонової кислоти (P-1486):

До бутиламід 4-[гідрокси-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метил]-індол-1-карбонової кислоти (520, 7 мг, 0,016 ммоль) в тетрагідрофурані (1 мл) додавали періодинан Десса-Мартіна (7,4 мг, 0,017 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, відфільтровували і концентрували. Бажану сполуку очищали за допомогою препаративної ВЕРХ застосовуючи градієнт буфера А (5% ацетонітрилу, 95% води, 0,1% мурашиної кислоти) і буфера В (95% ацетонітрилу, 5% води, 0,1% мурашиної кислоти). P-1486 виділяли у вигляді пухкої твердої речовини білого кольору (2,8 мг, 40%). МС(ЕСІ) $[M+H]^+$ = 438,3.

Додаткові сполуки одержували за Схемою 41, необов'язково замінюючи 1-ізоціанатобутан придатним ізоціанатом на Стадії 1 і необов'язково замінюючи 5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин 89 придатним 7-азаіндолом на Стадії 2. Азаіндоли купували готовими або синтезували як описано у Прикладах 16 і 17. За описаною процедурою були одержані наступні сполуки:

4-(5-Феніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-індол-1-карбонової кислоти бутиламід (P-1576),

4-[5-(4-Хлорфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл]-індол-1-карбонової кислоти бутиламід (P-1602),

4-(5-Феніл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-індол-1-карбонової кислоти бензиламід (P-1611),

4-[5-(4-Хлорфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл]-індол-1-карбонової кислоти бензиламід (P-1618),

4-(5-Бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-індол-1-карбонової кислоти бутиламід (P-1687),

4-[5-(4-Сульфамойлфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл]-індол-1-карбонової кислоти бутиламід (P-1854),

4-[5-(3-Сульфамойлфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл]-індол-1-карбонової кислоти бутиламід (P-1858),

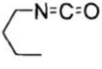
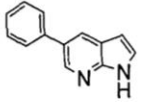
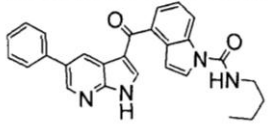
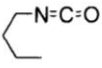
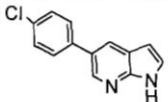
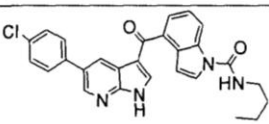
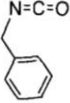
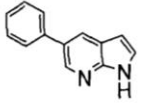
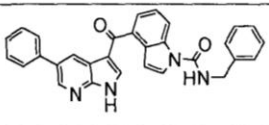
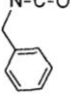
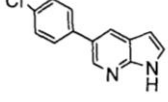
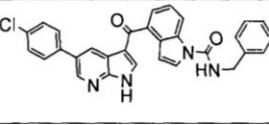
4-[5-(2-Метоксипіримідин-5-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл]-індол-1-карбонової кислоти бутиламід (P-1860),

4-(5-Піримідин-5-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-індол-1-карбонової кислоти бутиламід (P-1862),

4-(5-Метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-індол-1-карбонової кислоти бутиламід (P-1875), і

4-[5-(6-Метоксипіридин-3-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл]-індол-1-карбонової кислоти (піридин-3-ілметил)-амід (P-1887).

У наступній таблиці наведено ізоціанат, який застосовували на Стадії 1 (колонка 2) і 7-азаіндол, який застосовували на Стадії 2 (колонка 3) для одержання бажаної сполуки (колонка 4). У колонці 1 наведено номер сполуки, а в колонці 5 - визначену масу.

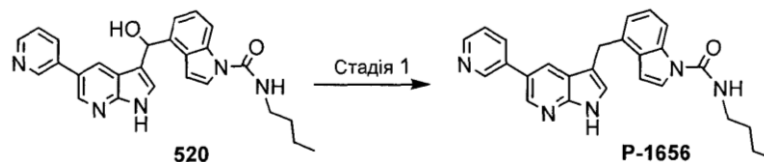
	Ізоціанат	Азаіндол	Сполука	визначена МС(ЕСІ) $[M+H]^+$
P-1576				437,3
P-1602				471,2
P-1611				471,3
P-1618				505,2

P-1687				439,2 441,2
P-1854				514,2 [M-H] ⁺
P-1858				516,2
P-1860				469,3
	Ізоціанат	Азаіндол	Сполука	визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-1862				439,3
P-1875				391,4
P-1887				503,4

Продукт Стадії 2 Схеми 41 альтернативно може взаємодіяти з утворенням відповідної сполуки з метиленовим лінкер в 3 положенні азаіндолу. Наприклад, бутиламід 4-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-індол-1-

карбонової кислоти P-1656 одержували з бутиламідом 4-[гідрокси-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метил]-індол-1-карбонової кислоти 520, як це представлено на Схемі 41а.

Схема 41а



Стадія 1 - Одержання бутиламідом 4-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-індол-1-карбонової кислоти (P-1656):

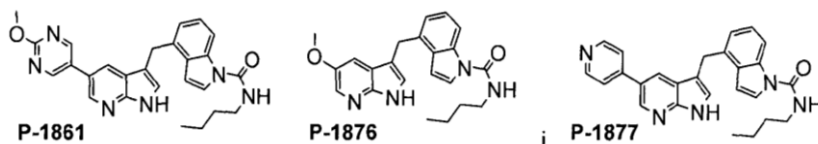
Суміш бутиламідом 4-[гідрокси-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метил]-індол-1-карбонової кислоти (520, 18 мг, 0,041 ммоль), трифтороцтової кислоти (0,5 мл), триетилсилану (1 мл) і ацетонітрилу (8 мл) кип'ятили протягом 4 годин. Реакційну суміш виливали у воду і екстра-

гували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, відфільтровували і концентрували. Бажану сполуку очищали за допомогою препаративної ВЕРХ застосовуючи градієнт буфера А (5% ацетонітрилу, 95% води, 0,1% мурашиної кислоти) і буфера В (95% ацетонітрилу, 5% води, 0,1% мурашиної кислоти). Р-

1656 виділяли у вигляді твердої речовини майже білого кольору (4,8 мг, 28%). $MS(EI) [M+H]^+ = 424,2$.

Відповідне гідроксиметильне похідне Схеми 41 Стадії 2 вводили в реакцію за методикою Схеми 41а з утворенням бутиламідів 4-[5-(2-метоксипіримідин-5-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-

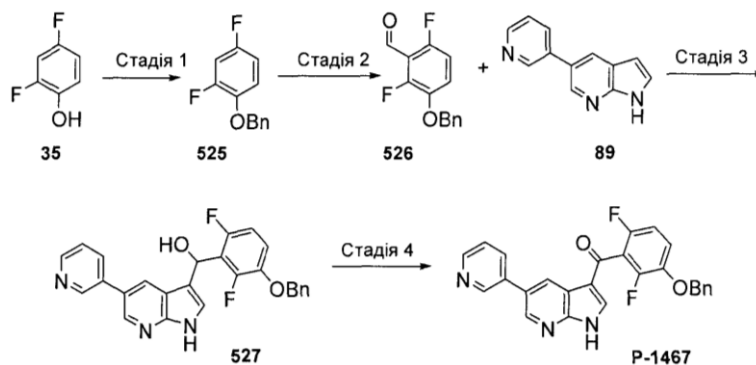
ілметил]-індол-1-карбонової кислоти Р-1861, бутиламідів 4-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-індол-1-карбонової кислоти Р-1876 і бутиламідів 4-(5-піридин-4-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-індол-1-карбонової кислоти Р-1877, відповідно наступної будови:



Приклад 23: Синтез (3-бензилокси-2,6-дифторфеніл)-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метанолу Р-1467 і пов'язаних з ним сполук

Сполуку Р-1467 синтезували у чотири Стадії з 2,4-дифторфенолу 35, як це представлено на Схемі 43.

Схема 43



Стадія 1 - Одержання 1-бензилокси-2,4-дифторбензолу (525):

До 2,4-дифторфенолу (35, 7,60 г, 0,0584 моль) в N,N-диметилформаміді (50 мл) в атмосфері азоту додавали бензилбромід (8 мл, 0,067 моль) і карбонат калію (9,00 г, 0,0651 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 20% етилацетат в гексані, і одержували сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (525, 3,20 г, 25%).

Стадія 2 - Одержання 3-бензилокси-2,6-дифторбензальдегіду (526):

До 1-бензилокси-2,4-дифторбензолу (525, 3,00 г, 13,6 ммоль) в тетрагідрофурані (48 мл) в атмосфері азоту і при охолодженні на бані сухий лід/ацетон додавали н-бутиллітій (1,60 М в гексані, 8,94 мл). Через 20 хвилин до реакційної суміші додавали N,N-диметилформамід (1,46 мл, 0,0189 моль). Через наступні 20 хвилин суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш виливали у воду, підкислювали до pH 1 і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, концентрували і

очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 30% етилацетат в гексані, і одержували сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору (526, 2,5 г, 74%).

Стадія 3 - Одержання (3-бензилокси-2,6-дифторфеніл)-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метанолу (527):

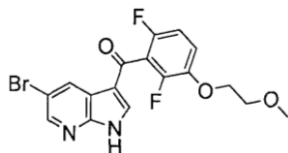
До 5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (89, 750,0 мг, 0,003842 моль, одержаного як описано у Прикладі 17) в метанолі (20 мл) в атмосфері азоту додавали 3-бензилокси-2,6-дифторбензальдегід (526, 1,12 г, 4,5 ммоль) і гідроксид калію (1,50 г, 0,0267 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і потім виливали у воду, підкислювали 1N HCl до pH близько 2 і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 20% етилацетат в гексані, і одержували сполуку (527, 700 мг, 35%).

Стадія 4 - Одержання (3-бензилокси-2,6-дифторфеніл)-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метанолу (Р-1467):

До (3-бензилокси-2,6-дифторфеніл)-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метанолу (527, 300,0 мг, 0,68 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) додавали перйодинан Десса-

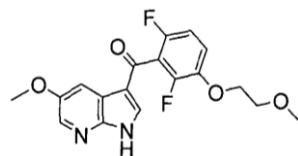
Мартіна (344 мг, 0,81 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційну суміш концентрували з силікагелем і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 10% метанол в дихлорметані, одержуючи сполуку (P-1467, 240 мг, 80%). МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 442,2$.

(5-Бром-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-[2,6-дифтор-3-(2-метоксиетокси)-феніл]-метанон P-1453



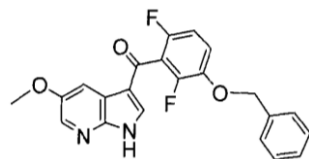
одержували за Схемою 43, на Стадії 1 замінюючи бензилбромід на 1-бром-2-метоксиетан і 5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин на 5-бром-1Н-піроло[2,3-б]піридин (67) на Стадії 3. МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 410,1, 412,1$.

[2,6-Дифтор-3-(2-метоксиетокси)-феніл]-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанон P-1584



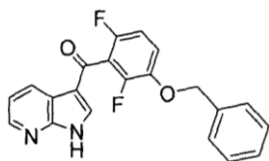
одержували за Схемою 43, на Стадії 1 замінюючи бензилбромід на 1-бром-2-метоксиетан і 5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин на 5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин (104, одержаний як описано у Прикладі 22) на Стадії 3. МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 363,2$.

(3-Бензилокси-2,6-дифторфеніл)-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанон P-1597

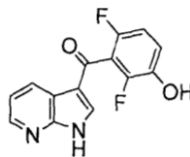


одержували за Схемою 43, на Стадії 3 замінюючи 5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин на 5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин (104, одержаний як описано у Прикладі 16). МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 395,2$.

(3-Бензилокси-2,6-дифторфеніл)-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанон P-1802



одержували за Схемою 43, замінюючи 5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин на 7-азаіндол. До розчину (3-бензилокси-2,6-дифторфеніл)-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанону (P-1802, 0,5 г, 1,37 ммоль) в метанолі (70 мл) і тетрагідрофурані (30 мл) додавали паладій на вугіллі (120 мг, 10% wt., 0,58 ммоль). Суміш перемішували пропускаючи водень (60 псі) протягом 6 годин. Після видалення розчинника, залишок сушили у вакуумі, одержуючи (2,6-дифтор-3-гідроксифеніл)-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанон 651



у вигляді твердої речовини білого кольору (363 мг, 96%). МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 275,36$.

Додаткові сполуки одержували відповідно до Стадій 3 і 4 Схеми 43, на Стадії 3 замінюючи 3-бензилокси-2,6-дифторбензальдегід 526 придатним альдегідом і/або піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин 89 придатним азаіндолом. Використані азаіндоли синтезували як описано у Прикладах 9 або 16. Використані альдегіди синтезували як описано у Прикладі 5 або 21. За описаною процедурою були одержані наступні сполуки:

N-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-4-трифторметилбензолсульфонамід (P-1541),

N-[2,4-Дифтор-3-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-4-трифторметилбензолсульфонамід (P-1542),

N-[2,4-Дифтор-3-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-фторбензолсульфонамід (P-1581),

N-[2,4-Дифтор-3-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-4-фторбензолсульфонамід (P-1582),

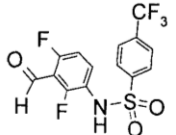
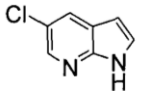
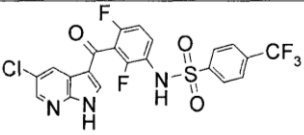
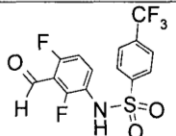
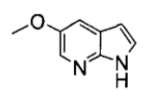
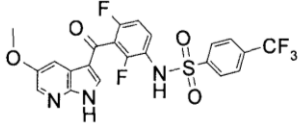
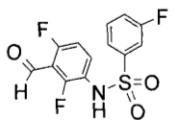
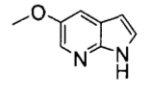
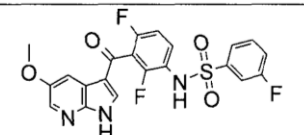
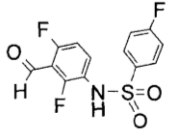
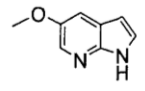
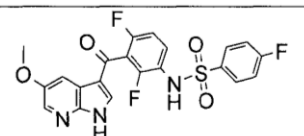
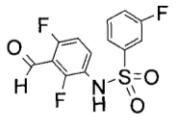
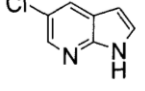
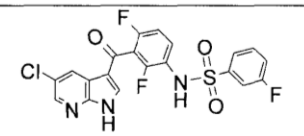
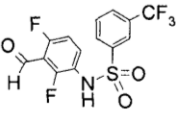
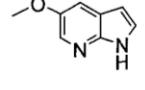
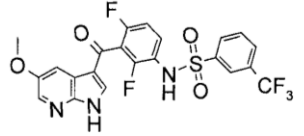
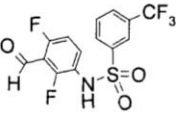
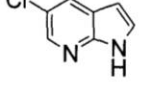
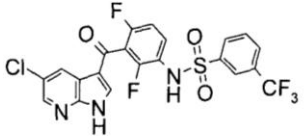
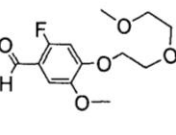
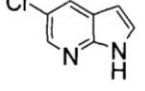
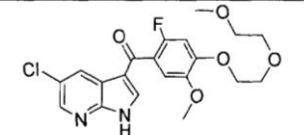
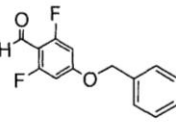
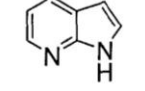
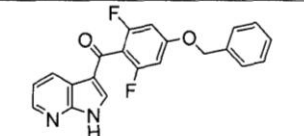
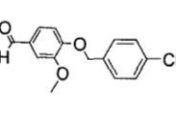
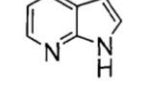
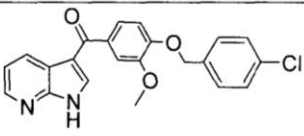
N-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-3-фторбензолсульфонамід (P-1583),

N-[2,4-Дифтор-3-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-трифторметилбензолсульфонамід (P-1598),

N-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-3-трифторметилбензолсульфонамід (P-1599),
(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-[2-фтор-5-метокси-4-[2-(2-метоксиетокси)-етокси]-феніл]-метанон (P-2003),

(4-Бензилокси-2,6-дифторфеніл)-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанон (P-2020), і
[4-(4-Хлорбензилокси)-3-метоксифеніл]-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанон (P-1698).

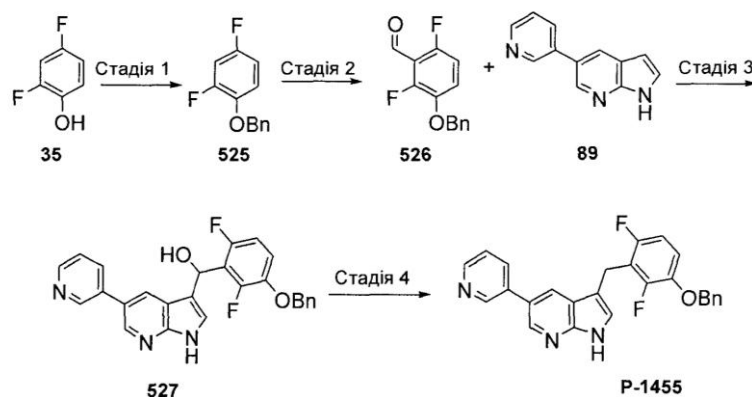
У наступній таблиці наведено альдегід (колонка 2) і азаіндол (колонка 3), які застосовували для одержання бажаної сполуки (колонка 4). У колонці 1 наведено номер сполуки, а в колонці 5 - визначену масу.

	Альдегід	Азаїндол	Сполука	визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-1541				516,2
P-1542				512,2
P-1581				462,2
P-1582				462,2
P-1583				466,1
P-1598				510,1
P-1599				514,0
P-2003				423,3
P-2020				363,1
P-1698				393,2

Приклад 24: Синтез 3-(3-бензилокси-2,6-дифторбензил)-5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину P-1455:

Сполуку P-1455 синтезували у чотири Стадії з 2,4-дифторфенолу 35, як це представлено на Схемі 43а.

Схема 43а

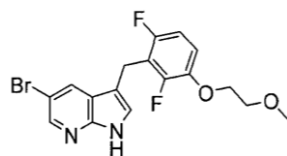


Стадії 1-3 є ідентичними Стадіям 1-3 Схеми 43.

Стадія 4 - Одержання 3-(3-бензилокси-2,6-дифторбензил)-5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (P-1455):

До (3-бензилокси-2,6-дифторфеніл)-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метанолу (527, 580,0 мг, 1,3 ммоль) в ацетонітрилі (29 мл) додавали трифтороцтову кислоту (1,9 мл, 0,025 моль) і триетилсилан (3,9 мл, 0,024 моль). Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 1 години. Реакційну суміш виливали у воду, підлужували 1М карбонатом калію до pH 4 і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 50% етилацетат в гексані і одержували тверду речовину жовтого кольору (P-1455, 530 мг). МС(ESI) $[M+H]^+ = 428,3$.

5-Бром-3-[2,6-дифтор-3-(2-метоксиетокси)-бензил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин P-1454



одержували за Схемою 43а на Стадії 1 замінюючи бензилбромід на 1-бром-2-метоксиетан і 5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин на 5-бром-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (67) на Стадії 3. МС(ESI) $[M+H]^+ = 410,1, 412,1$.

Додаткові сполуки одержували відповідно до Стадій 3 і 4 Схеми 43а, замінюючи 3-бензилокси-2,6-дифторбензальдегід 526 придатним альдегідом і/або піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин 89 придатним азаіндолом (див. Приклад 9 або Приклад 16) на Стадії 3. За описаною процедурою були одержані наступні сполуки:

N-[2,4-Дифтор-3-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-феніл]-3-триформетилбензолсульфонамід (P-1590), і

N-[2,4-Дифтор-3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-феніл]-3-триформетилбензолсульфонамід (P-1600).

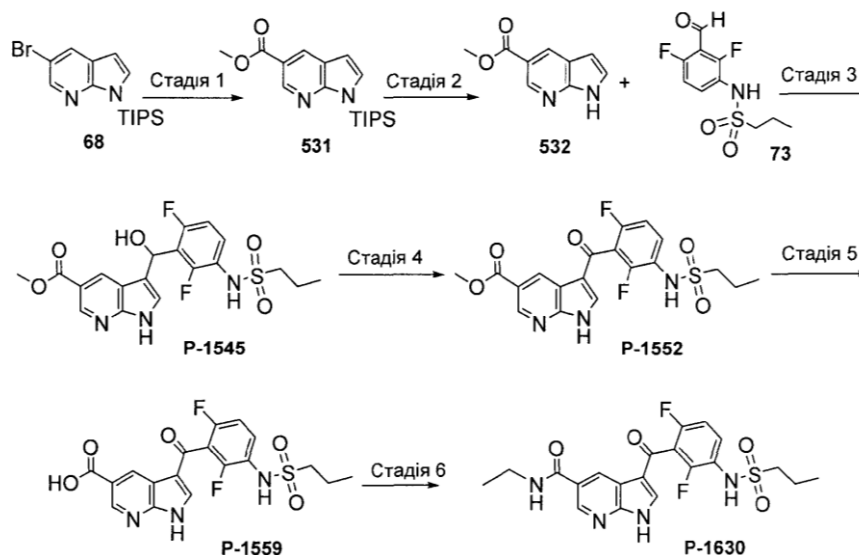
У наступній таблиці наведено альдегід (колонка 2) і азаіндол (колонка 3), які застосовували для одержання бажаної сполуки (колонка 4). У колонці 1 наведено номер сполуки, а в колонці 5 - визначену масу.

	Альдегід	Азаїндол	Сполука	визначена МС(ЕСІ) [M+H] ⁺
P-1590				
P-1600				

Приклад 25: Синтез етиламиду 3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензоїл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти P-1630

Сполуку P-1630 синтезували за шість Стадій з 5-бром-1-триізопропілсиліл-7-азаїндолу 68, як це представлено на Схемі 45.

Схема 45



Стадія 1 - Одержання метилового естеру 1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти (531):

До 5-бром-1-триізопропілсиліл-7-азаїндолу (68, 1,50 г, 4,2 ммоль, одержаного як описано у Прикладі 6) в тетрагідрофурані (20 мл), при охолодженні на бані сухий лід/ацетон, в атмосфері азоту повільно додавали н-бутиллітій (10,0 М в гексані, 0,467 мл). Через 60 хвилин до реакційної суміші додавали метилхлорформіат (0,394 мл, 5,1 ммоль). Через ще одну годину реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували, одержуючи неочищену сполуку у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору, яку застосовували на наступній Стадії без додаткового очищення.

Стадія 2 - Одержання метилового естеру 1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти (532):

До метилового естеру 1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти (531, 0,950 г, 2,9 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) додавали фторид тетрабутиламонію тригідрат (1,20 г, 3,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційну суміш концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 4% метанол в метиленхлориді, одержуючи сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (532, 300 мг, 60%). МС(ЕСІ) [M+H]⁺ = 177,2.

Стадія 3 - Одержання метилового естеру 3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-феніл]-гідроксиметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти (P-1545):

До 1H-Піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти метилового естеру (532, 155,0 мг, 0,88 ммоль) в метанолі (15 мл) додавали и (2,4-дифтор-3-формілфеніл)-амід пропан-1-сульфонової кислот (73, 260,0 мг, 0,99 ммоль,

одержаний як описано у Прикладі 7) і гідроксид калію (859 мг, 15,3 ммоль) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 20% етилацетат в гексані, і одержували сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (P-1545, 110 мг, 28%). $MS(EI) [M+H]^+ = 440,2$.

Стадія 4 - Одержання метилового естеру 3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензоїл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти (P-1552):

До метилового естеру 3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-феніл]-гідроксиметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти (P-1545, 100,0 мг, 0,23 ммоль) в тетрагідрофурани (10 мл) додавали періодинан Десса-Мартіна (107 мг, 2,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційну суміш концентрували з силікагелем і потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 30% етилацетат в гексані, і одержували сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (P-1552, 80 мг, 80%). $MS(EI) [M+H]^+ = 438,2$.

Стадія 5 - Одержання 3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензоїл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти (P-1559):

До метилового естеру 3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензоїл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти (P-1552, 80,0 мг, 0,18 ммоль) в тетрагідрофурани (10 мл) додавали воду (3 мл) і гідроксид літію (82 мг,

3,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду, підкислювали 1 N HCl до pH приблизно 1 і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, відфільтровували, концентрували і промивали етилацетатом і одержували тверду речовину майже білого кольору (P-1559, 60 мг, 77%). $MS(EI) [M+H]^+ = 424,2$.

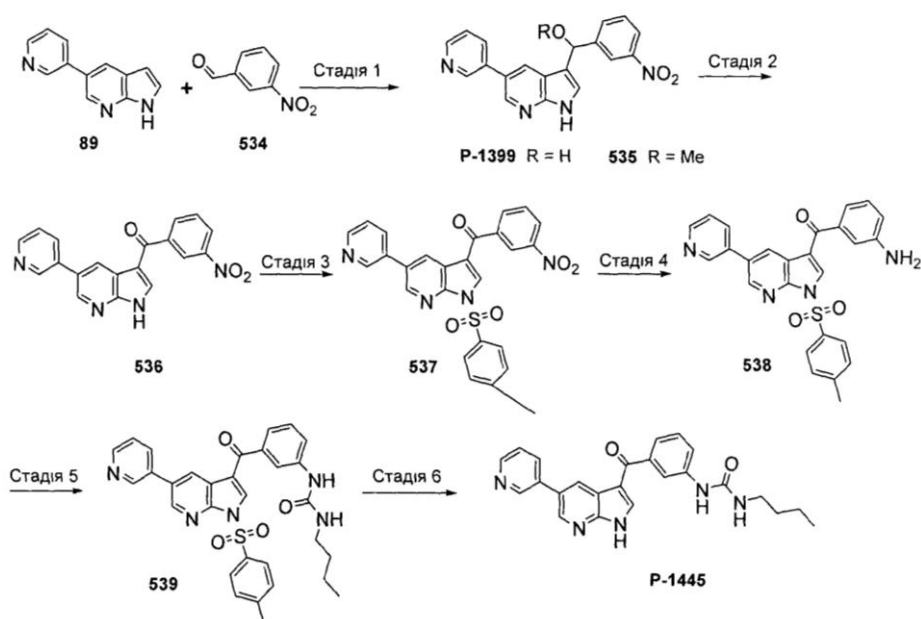
Стадія 6: Одержання етиламіді 3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензоїл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти (P-1630):

До 3-[2,6-дифтор-3-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензоїл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти (P-1559, 38,0 мг, 0,090 ммоль) в тетрагідрофурани (2,3 мл) в атмосфері азоту додавали розчин етиламіну (2,0 M в тетрагідрофурани, 0,20 мл), бром-триспіролідифосфонію гексафторфосфат (80,0 мг, 0,17 ммоль) і триетиламін (0,30 мл, 2,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 40% етилацетат в гексані, і одержували сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (P-1630, 13,2 мг, 33%). $MS(EI) [M+H]^+ = 449,0$.

Приклад 26: Синтез 1-бутил-3-[3-(5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-феніл]-сечовини P-1445.

Сполуку P-1445 синтезували за шість Стадій з 5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-b]піридину 89, як це представлено на Схемі 49.

Схема 49



Стадія 1 - Одержання (3-нітрофеніл)-(5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанолу (P-1399):

До 3-нітробензальдегіду (534, 1,08 г, 7,17 ммоль) в метанолі (34 мл) додавали 5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-b]піридин (89, 1,08 г, 5,52 ммоль, одержаний як описано у Прикладі 17) і гідроксид калію (1,55 г, 27,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом чотирьох годин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 4% метанол в дихлорметані одержуючи дві різні сполуки, тверду речовину білого кольору (P-1399, R = H, 1,20 г, 63%) $MC(ESI)[M+H]^+ = 347,2$ і тверду речовину світло-жовтого кольору (535, R = Me, 0,434 г, 22%).

Стадія 2 - Одержання (3-нітрофеніл)-(5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанолу (536):

До (3-нітрофеніл)-(5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанолу (P-1399, R = H, 500 мг, 1,44 ммоль) в диметилформаміді (26 мл) додавали перйодинан Десса-Мартіна (674 мг, 1,59 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом однієї години і виливали у воду. Твердий осад відфільтровували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 3% метанол в дихлорметані, одержуючи сполуку (536, 295 мг, 59%). $MC(ESI)[M+H]^+ = 345,2$.

Стадія 3 - Одержання (3-нітрофеніл)-[5-піридин-3-іл-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанолу (537):

До (3-нітрофеніл)-(5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанолу (536, 291 мг, 0,85 ммоль) в тетрагідрофурані (7 мл) при $-78^{\circ}C$ в атмосфері азоту додавали 1,5 М диізопропіламід літію в циклогексані (676 мкл, 1,59 ммоль). Через 30 хвилин додавали п-толуолсульфонілхлорид (209 мг, 1,10 ммоль) в тетрагідрофурані і перемішували протягом трьох годин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Твердий осад відфільтровували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 60% етилацетат в гексані, і одержували сполуку (537, 182 мг, 43%). $MC(ESI)[M+H]^+ = 499,2$.

Стадія 4 - Одержання (3-амінофеніл)-[5-піридин-3-іл-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанолу (538):

До (3-нітрофеніл)-[5-піридин-3-іл-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанолу (537, 180 мг, 0,361 ммоль) в метанолі (4 мл) додавали 10% паладію на вугіллі (20 мг) і декілька крапель концентрованої водної хлорводневої кислоти. Одержану суміш перемішували в атмосфері водню протягом ночі і видаляли катализатор фільтруванням через шар целіту. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 90% етилацетат в гексані, і одержували сполуку (538, 58 мг, 34%). $MC(ESI)[M+H]^+ = 469,3$.

Стадія 5 - Одержання 1-бутил-3-[3-(5-піридин-3-іл-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-карбоніл]-фенілсечовини (539):

До (3-амінофеніл)-[5-піридин-3-іл-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанолу (538, 53 мг, 0,11 ммоль) в тетрагідрофурані (1,6 мл) додавали 1-ізоціанатобутан (12 мг, 0,12 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при $90^{\circ}C$ протягом ночі, концентрували, очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 2% метанол в дихлорметані, одержуючи сполуку (539, 39 мг, 61%). $MC(ESI)[M+H]^+ = 568,4$.

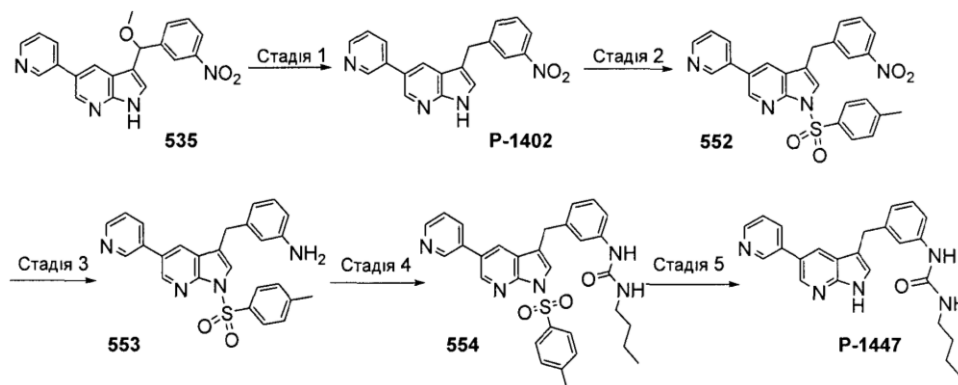
Стадія 6 - Одержання 1-бутил-3-[3-(5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-карбоніл]-феніл]-сечовини (P-1445):

До 1-бутил-3-[3-(5-піридин-3-іл-1-(толуол-4-сульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-карбоніл]-фенілсечовини (539, 33 мг, 0,058 ммоль) в тетрагідрофурані (2 мл) додавали 1,0 М фториду тетра-н-бутиламонію в тетрагідрофурані (192 мкл) в атмосфері азоту і перемішували протягом трьох годин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Твердий осад відфільтровували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 4% метанол в дихлорметані, одержуючи сполуку (P-1445, 8 мг, 30%). $MC(ESI)[M+H]^+ = 414,3$.

Приклад 27: Синтез 1-бутил-3-[3-(5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-феніл]-сечовини P-1447

Сполуку P-1447 синтезували у п'ять Стадій з 3-[(3-нітрофеніл)-метоксиметил]-5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-b]піридину 535, як це представлено на Схемі 50.

Схема 50



Стадія 1 - Одержання 3-(3-нітробензил)-5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридину (P-1402):

До 3-[(3-нітрофеніл)-метоксиметил]-5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридину (535, 431 мг, 1,20 ммоль, Приклад 26, Схема 49 Стадія 1) в ацетонітрилі (130 мл), додавали трифтороцтову кислоту (18 мл, 230 ммоль) і триетилсилан (36 мл, 230 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили протягом трьох годин. Реакційну суміш виливали у розчин бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 80% етилацетат в гексані, і одержували сполуку (P-1402, 323 мг, 82%). $MS(EI)[M+H]^+ = 331,2$.

Стадія 2 - Одержання 3-(3-нітробензил)-5-піридин-3-іл-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридину (552):

До 3-(3-нітробензил)-5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридину (P-1402, 141 мг, 0,43 ммоль) в N,N-диметилформаміді (3 мл) в атмосфері азоту додавали гідрид натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі, 21 мг, 0,512 ммоль). Через 30 хвилин додавали п-толуолсульфонілхлорид (114 мг, 0,60 ммоль) в N,N-диметилформаміді і перемішували протягом трьох годин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Твердий осад відфільтровували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 40% етилацетат в гексані, і одержували сполуку (552, 120 мг, 58%). $MS(EI)[M+H]^+ = 485,25$.

Стадія 3 - Одержання 3-[5-піридин-3-іл-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил]-феніламіну (553):

До 3-(3-нітробензил)-5-піридин-3-іл-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридину (552, 230 мг, 0,14 ммоль) в метанолі (5 мл) додавали 10% паладій на вугіллі (10 мг) і декілька крапель концентрованої водної хлорводневої кислоти. Одержану суміш перемішували в атмосфері водню протягом ночі і видаляли каталізатор фільтруванням через шар целіту. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонко-

вої хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 90% етилацетат в гексані, і одержували сполуку (553, 88 мг, 41%). $MS(EI)[M+H]^+ = 455,3$.

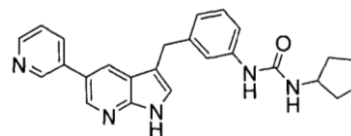
Стадія 4 - Одержання 1-бутил-3-3-[5-піридин-3-іл-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил]-фенілсечовини (554):

До 3-[5-піридин-3-іл-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил]-феніламіну (553, 14 мг, 0,031 ммоль) в тетрагідрофурани (0,5 мл) додавали 1-ізоціанатобутан (3,4 мг, 0,03 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 90°C протягом ночі і концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 2% метанол в дихлорметані, одержуючи сполуку (554, 7,2 мг, 42%). $MS(EI)[M+H]^+ = 554,4$.

Стадія 5 - Одержання 1-бутил-3-3-[5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил]-феніл]-сечовини (P-1447):

До 1-бутил-3-3-[5-піридин-3-іл-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил]-фенілсечовини (554, 11 мг, 0,02 ммоль) в тетрагідрофурани (0,7 мл) додавали 1,0 М фторид тетра-н-бутиламонію в тетрагідрофурани (66 мкл) в атмосфері азоту і перемішували протягом трьох годин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Твердий осад відфільтровували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 4% метанол в дихлорметані, одержуючи сполуку (P-1447, 2,5 мг, 31%). $MS(EI)[M+H]^+ = 400,3$.

1-Циклопентил-3-[3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-феніл]-сечовину P-1446

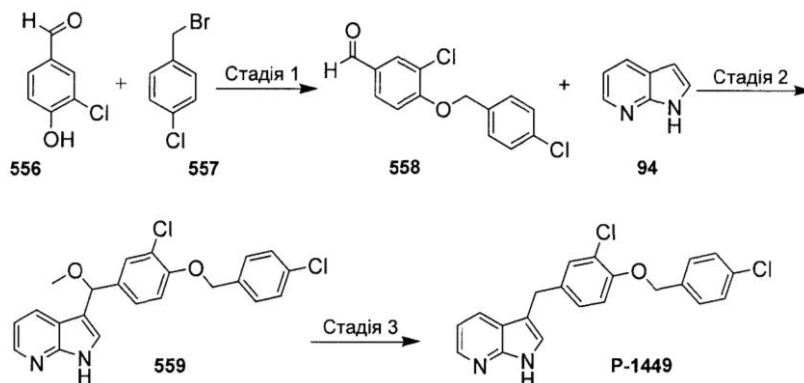


одержували за Схемою 50, замінюючи 1-ізоціанатобутан на ізоціанатотетрагидрофуран на Стадії 4. $MS(EI)[M+H]^+ = 412,4$.

Приклад 28: Синтез 3-[3-хлор-4-(4-хлорбензилокси)-бензил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину Р-1449.

Сполуку Р-1449 синтезували у три Стадії з 3-хлор-4-гідроксибензальдегіду 556, як це представлено на Схемі 51.

Схема 51



Стадія 1 - Одержання 3-хлор-4-(4-хлорбензилокси)-бензальдегіду (558):

До ацетонітрилу (15 мл) додавали 3-хлор-4-гідроксибензальдегід (556, 0,6 г, 4 ммоль), 4-хлорбензилбромід (557, 1,2 г, 6 ммоль) і карбонат калію (0,9 г, 7 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 150°C протягом 10 хвилин у мікрохвильовому приладі CEM Discover. Реакційну суміш виливали у воду, екстрагували етилацетатом і промивали сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, відфільтровували і концентрували. Бажану сполуку виділяли за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексани) (558, 0,85 г, 76%).

Стадія 2 - Одержання 3-[3-хлор-4-(4-хлорбензилокси)-феніл]-метоксиметил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (559):

До 1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (94, 0,3 г, 2,8 ммоль) додавали 3-хлор-4-(4-хлорбензилокси)-бензальдегід (558, 0,8 г, 3 ммоль), гідроксид калію (0,9 г, 17 ммоль) і метанол (90 мл). Реакційну суміш нагрівали до 50°C в атмосфері азоту протягом 6 днів. Після нейтралізації 6N хлорводневою кислотою реакційну суміш виливали у воду, екстрагували етилацетатом і промивали сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, відфільтровували і концентрували. Бажану сполуку виділяли за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексани), одержуючи тверду речовину жовтого кольору (559, 0,6 г, 41%). МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 413,2$, $415,2$ $[M-H]^- = 411,1$, $413,1$.

Стадія 3 - Одержання 3-[3-хлор-4-(4-хлорбензилокси)-бензил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (Р-1449):

До 3-[3-Хлор-4-(4-хлорбензилокси)-феніл]-метоксиметил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (559, 0,2 г, 0,6 ммоль) додавали трифтороцтову кислоту (0,226 мл, 3 ммоль), триетилсилан (0,4 мл, 3 ммоль) і ацетонітрил (5 мл). Реакційну суміш нагрівали при 50°C і перемішували протягом 2 днів. Реакційну суміш концентрували. Залишок розводили етилацетатом і нейтралізували 2М водним гідроксидом натрію. Реакційну суміш виливали у воду, екстрагували етилацетатом і промивали

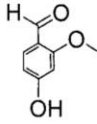
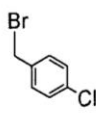
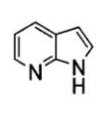
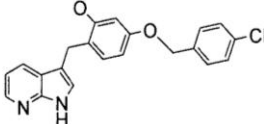
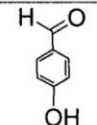
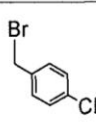
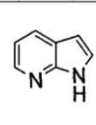
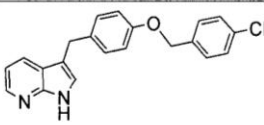
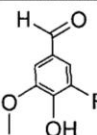
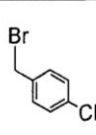
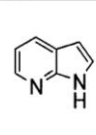
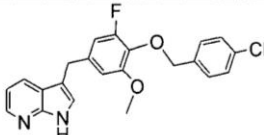
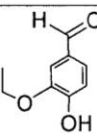
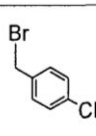
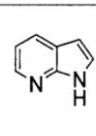
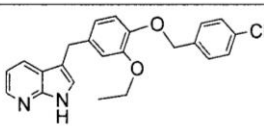
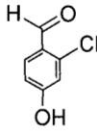
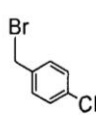
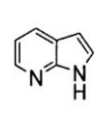
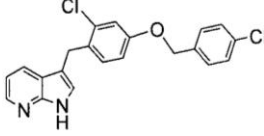
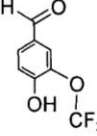
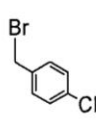
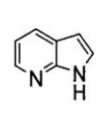
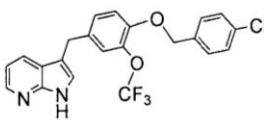
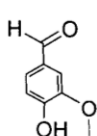
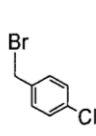
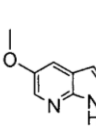
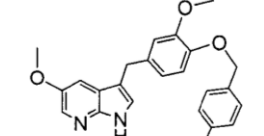
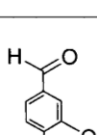
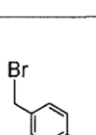
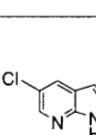
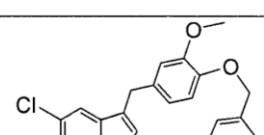
сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, відфільтровували і концентрували. Бажану сполуку виділяли за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (етилацетат:гексани), одержуючи тверду речовину жовтого кольору (Р-1449, 0,0744 г, 33%). МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 383,2$, $385,2$.

Додаткові сполуки одержували за Схемою 51, замінюючи 3-хлор-4-гідроксибензальдегід 556 придатним альдегідом і необов'язково замінюючи 4-хлорбензилбромід 557 придатним бензилгалогенідом на Стадії 1 та необов'язково замінюючи 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин 94 придатним азаіндолом на Стадії 2. За описаною процедурою були одержані наступні сполуки:

3-[4-(4-хлорбензилокси)-2-метоксибензил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (Р-1450),
3-[4-(4-Хлорбензилокси)-бензил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (Р-1462),
3-[4-(4-Хлорбензилокси)-3-фтор-5-метоксибензил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (Р-1466),
3-[4-(4-Хлорбензилокси)-3-етоксибензил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (Р-1470),
3-[2-Хлор-4-(4-хлорбензилокси)-бензил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (Р-1471),
3-[4-(4-Хлорбензилокси)-3-трифторметоксибензил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (Р-1487),
3-[4-(4-Хлорбензилокси)-3-метоксибензил]-5-метокси-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (Р-1531),
5-Хлор-3-[4-(4-хлорбензилокси)-3-метоксибензил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (Р-1532),
3-[4-(4-Хлор-2-фторбензилокси)-3-метоксибензил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (Р-1544),
3-[4-(2,4-Дихлорбензилокси)-3-метоксибензил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (Р-1568),
3-[3-Метокси-4-(4-метоксибензилокси)-бензил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (Р-1569),
3-[3-Метокси-4-(2,4,6-трифторбензилокси)-бензил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (Р-1578),
3-[4-(2,6-Дихлорбензилокси)-3-метоксибензил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (Р-1579) і
3-[3-Хлор-4-(4-хлорбензилокси)-5-метоксибензил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (Р-1616).

У наступній таблиці наведено альдегід (колонка 2), бензилгалогенід (колонка 3) і азаїндол (колонка 4), які застосовували для одержання

бажаної сполуки (колонка 5). У колонці 1 наведено номер сполуки, а в колонці 6 - визначену масу.

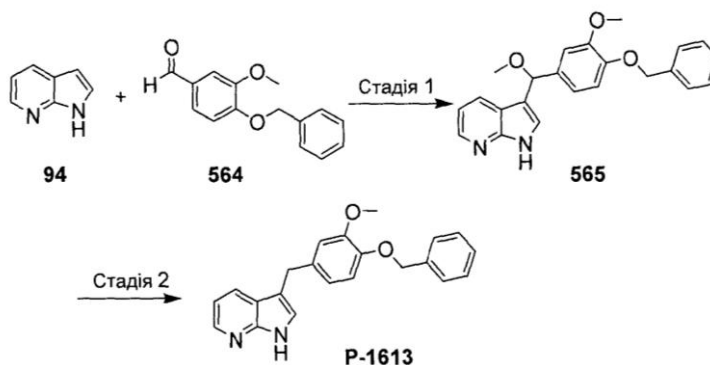
	Альдегід	Бензил галогенід	Азаїндол	Сполука	визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-1450					379,2 381,2
P-1462					349,1 351,2
P-1466					397,2 399,2
P-1470					393,2 395,2
P-1471					383,1 385,1
P-1487					433,2 435,2
P-1531					409,2
P-1532					413,1

	Альдегід	Бензил галогенід	Азаіндол	Сполука	визначена МС(ЕСІ) [M+H] ⁺
P-1544					397,2
P-1568					413,1 415,1 416,2
P-1569					375,2
P-1578					399,2 397,1 ([M-H] ⁺)
P-1579					413,2 415,2 416,2 ([M-H] ⁺)
P-1616					413,1

Приклад 29: Синтез 3-(4-бензилокси-3-метоксибензил)-1H-піроло[2,3-b]піридину P-1613.

Сполуку P-1613 синтезували у дві Стадії з 4-бензилокси-3-метоксибенз-альдегіду 564, як це представлено на Схемі 53.

Схема 53



Стадія 1 - Одержання 3-[(4-бензилокси-3-метоксифеніл)-метоксиметил]-1H-піроло[2,3-b]піридину (565):

Метанол (125 мл) і гідроксид калію (4,4 г, 79 ммоль) додавали до 1H-піроло[2,3-b]піридину (94, 3,1 г, 26,6 ммоль) і 4-бензилокси-3-

метоксибензальдегіду (564, 12,9 г, 53,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Одержану тверду речовину білого кольору відфільтровували і промивали водою. Неочищений матеріал використовували далі без додаткового очищення.

Стадія 2 - Одержання 3-(4-бензилокси-3-метоксибензил)-1Н-піроло[2,3-б]піридину (P-1613):

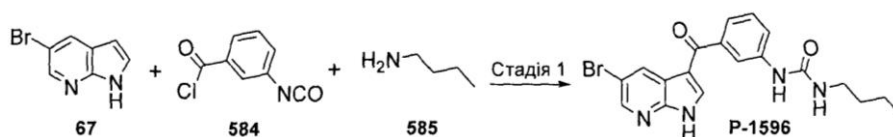
До 3-[(4-бензилокси-3-метоксифеніл)-метоксиметил]-1Н-піроло[2,3-б]піридину (565, 0,9 г, 2,4 ммоль) в ацетонітрилі (50 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,360 мл, 4,7 ммоль) і триетилсилан (0,746 мл, 4,7 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80°C і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували. Суміш екстрагували етилацетатом і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний

шар сушили над безводним сульфатом натрію, відфільтровували і концентрували. Бажану сполуку виділяли за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, одержуючи сполуку (P-1613, 0,454 г 54,8%). МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 345,3$.

Приклад 30: Синтез 1-[3-(5-бром-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-бутилсечовини P-1596.

Сполуку P-1596 синтезували в одну Стадію з 5-бром-1Н-піроло[2,3-б]піридину 67, як це представлено на Схемі 55.

Схема 55



Стадія 1 - Одержання 1-[3-(5-бром-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-бутилсечовину (P-1596):

До трихлориду алюмінію (3,67 г, 0,0275 моль) в дихлорметані (100 мл, 2 моль) при кімнатній температурі в атмосфері азоту додавали 5-бром-7-азаіндол (67, 1,08 г, 0,00548 моль). Через одну годину при кімнатній температурі в атмосфері азоту додавали 3-ізоціанатобензоїлхлорид (584, 5,00 г, 0,0275 моль). Одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Обережно додавали 1-бутанамін (585, 54 мл, 0,54 моль). Всі розчинники видаляли. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, одержуючи сполуку (P-1596, 172 мг, 8%). МС(ЕІ) $[M-H]^+ = 413,1, 415,0$.

Додаткові сполуки одержували за Схемою 55, замінюючи 1-бутанамін 585 придатним аміном і необов'язково замінюючи 5-бром-7-азаіндол 67

на 5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин 89 (одержаний як описано у Прикладі 17). За описаною процедурою були одержані наступні сполуки:

1-Бензил-3-[3-(5-бром-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1553),

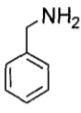
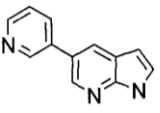
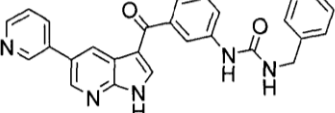

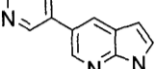
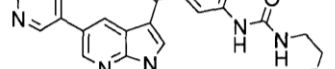

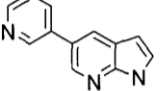
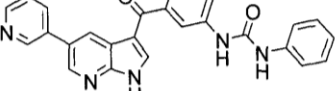
1-Бензил-3-[3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1554),

1-(2-Метоксиетил)-3-[3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1566), і

1-Феніл-3-[3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1591).

У наступній таблиці наведено амін (колонка 2) і азаіндол (колонка 3), які застосовували для одержання бажаної сполуки (колонка 4). У колонці 1 наведено номер сполуки, а в колонці 5 - визначену масу.

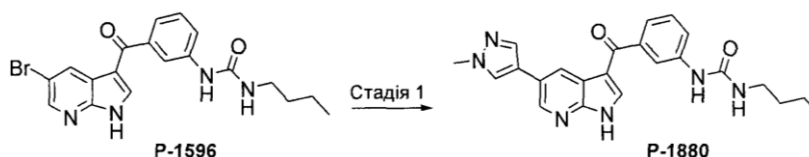
	Амін	Азаіндол	Сполука	визначена МС(ЕІ) $[M+H]^+$
P-1553				447,0 449,1

	Амін	Азаіндол	Сполука	визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-1554				448,3
P-1566				416,3
P-1591				434,3

Приклад 31: Синтез 1-бутил-3-3-[5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл]-фенілсечовини P-1880

Сполуку P-1880 синтезували в одну Стадію з 1-[3-(5-бром-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-бутилсечовини P-1596, як це представлено на Схемі 56.

Схема 56



Стадія 1 - Одержання 1-бутил-3-3-[5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл]-фенілсечовини (P-1880):

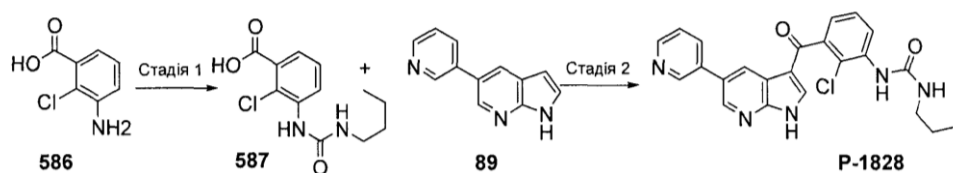
У посуді для синтезу у мікрохвильовій печі до 1-[3-(5-бром-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-бутилсечовини (P-1596, 0,077 г, 0,00018 моль, одержаної як описано у Прикладі 47) 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу (0,0964 г, 0,000464 моль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (0,011 г, 0,000093 моль) додавали 1М розчин карбонату калію у воді (1,2 мл), ацетонітрил (2 мл, 0,037 моль) і тетрагідрофуран (1 мл, 0,012 моль). Одержану суміш нагрівали при 100°C у мікрохвильо-

вій печі протягом 20 хвилин, потім при 120°C протягом 10 хвилин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, одержуючи сполуку (P-1880, 52 мг, 67%). МС(ЕІ)[M+H]⁺ = 417,4.

Приклад 32: Синтез 1-бутил-3-[2-хлор-3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовини P-1828

Сполуку P-1828 синтезували у дві Стадії з 3-аміно-2-хлорбензойної кислоти 586, як це представлено на Схемі 57.

Схема 57



Стадія 1 - Одержання (3-бутилуреїдо)-2-хлорбензойної кислоти (587):

До N,N-диізопропіламіну (1,72 мл, 0,0122 моль) в тетрагідрофурані (12 мл, 0,14 моль), при -78°C в атмосфері азоту додавали 1,6 М н-

бутиллітій в гексані (7,6 мл). Через 30 хвилин додавали 3-аміно-2-хлорбензойну кислоту (586, 1,00 г, 0,00583 моль). Через наступні 30 хвилин при -78°C в атмосфері азоту додавали 1-ізоціанатобутан (2,60 мл, 0,0233 моль) і переми-

шували протягом 2 годин. Реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш гасили 1М водним розчином HCl і двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент спочатку 2% метанол в дихлорметані, потім 5% метанол в дихлорметані, одержуючи сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (P-1828, 45 мг, 26%). $MS(EI) [M+H]^+ = 448,3$.

Стадія 2 - Одержання 1-бутил-3-[2-хлор-3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовини (P-1828):

До 3-(3-бутилуреїдо)-2-хлорбензойної кислоти (587, 103 мг, 0,000380 моль) додавали дихлорметан (10 мл, 0,2 моль), тіонілхлорид (110 мкл, 0,0015 моль), 1 краплю диметилформаміду з утворенням суспензії. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. У реакційній суміші все ще був присутній нерозчинений матеріал, тому додавали тетрагідрофуран (0,5 мл, 0,006 моль) і продовжували перемішування при кімнатній температурі. Після того як через 2 години реакційна суміш стала прозорим розчином, її перемішували ще протягом 1 години. Всі розчинники видаляли у вакуумі і залишок двічі очищали з толуолом. Тверду речовину сушили у високому вакуумі протягом 60 хвилин і розчиняли в дихлорметані (5 мл) і додавали до 5-(піридин-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридину (89, 0,074 г, 0,00038 моль, одержаного як описано у Прикладі 17), який попередньо перемішували протягом 1 години з трихлоридом алюмінію (0,25 г, 0,0019 моль) в дихлорметані (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім гасили метанолом (5 мл). Одержану розчин екстрагували етилацетатом і водою, додавали насичений розчин бікарбонату натрію доводячи рН до приблизно 8. Органічний шар промивали

розчином бікарбонату натрію і насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом магнію і відфільтровували. Органічний шар концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент спочатку 2% метанол в дихлорметані, потім 5% метанол в дихлорметані, одержуючи сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (P-1828, 45 мг, 26%). $MS(EI) [M+H]^+ = 448,3$.

Додаткові сполуки одержували за Схемою 57, на Стадії 1 замінюючи 3-аміно-2-хлорбензойну кислоту 586 придатною карбоною кислотою і необов'язково замінюючи 1-ізоціанатобутан придатним ізоціанатом і необов'язково замінюючи 5-(піридин-3-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин 89 придатним заміщенням 7-азаіндолом (див. Приклад 17) на Стадії 2. За описаною процедурою були одержані наступні сполуки:

1-Бутил-3-[2-метил-3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1742),

3-Бутил-1-метил-1-[2-метил-3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1855),

[3-(5-Бром-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-4-фторфеніл]-сечовина (P-1570),

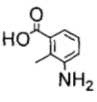
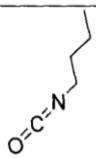
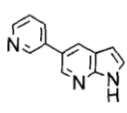
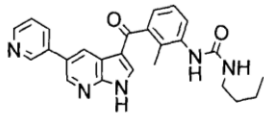
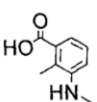

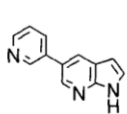
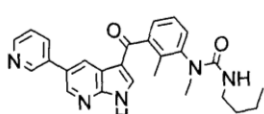
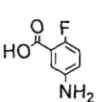

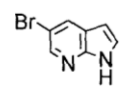
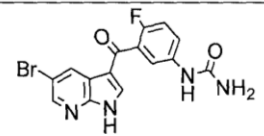
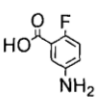

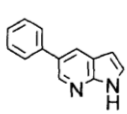
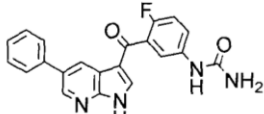
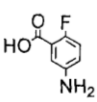
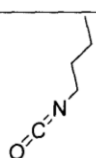
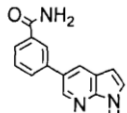
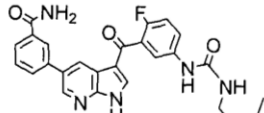
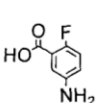
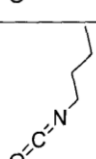
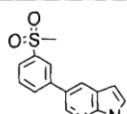
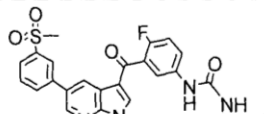
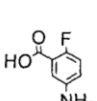
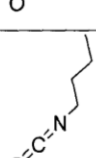
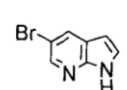
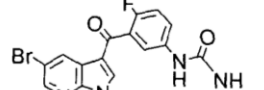
[4-Фтор-3-(5-феніл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1589),

3-{3-[5-(3-Бутилуреїдо)-2-фторбензоїл]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл}-бензамід (P-1621),

1-Бутил-3-{4-фтор-3-[5-(3-метансульфонілфеніл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл]-феніл}-сечовина (P-1627), і

1-[3-(5-Бром-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-4-фторфеніл]-3-бутилсечовина (P-1637).

У наступній таблиці наведено карбоною кислоти (колонка 2), ізоціанат (колонка 3) і азаіндол (колонка 4), які застосовували для одержання бажаної сполуки (колонка 5). У колонці 1 наведено номер сполуки, а в колонці 6 - визначену масу.

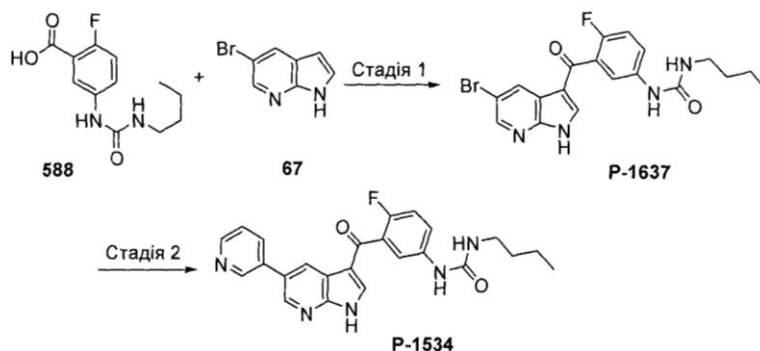
	Кислота	Ізоціанат	Азаіндол	Сполука	визначена МС(ESI) [M+H] ⁺
P-1742					428,3
P-1855					442,3
P-1570					377,1 379,1
P-1589					375,2
P-1621					474,3
P-1627					509,2
P-1637					433,1 435,1

Приклад 33: Синтез 1-бутил-3-[4-фтор-3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовини (P-1534):

Сполуку P-1534 синтезували у дві Стадії з 5-(3-бутилуреїдо)-2-фторбензойної кислоти 588

(одержували з 3-фтор-5-амінобензойної кислоти і 1-ізоціанатобутану за методикою як описано на Стадії 1 Схеми 57, Приклад 32) і 5-бром-7-азаіндолу 67, як це представлено на Схемі 58.

Схема 58



Стадія 1 - Одержання 1-[3-(5-бром-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-4-фторфеніл]-3-бутилсечовини (P-1637):

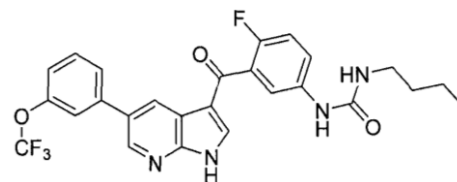
До трихлориду алюмінію (0,524 г, 0,00393 моль) і дихлорметану (20 мл, 0,3 моль) в атмосфері азоту додавали 5-бром-7-азаіндол (67, 0,155 г, 0,000787 моль) в дихлорметані. До 5-(3-бутилуреїдо)-2-фторбензойної кислоти (588, 0,200 г, 0,000787 моль) додавали 4 мл дихлорметан (4 мл) потім тіонілхлорид (69 мкл, 0,00094 моль) і краплю N,N-диметилформаміду. Через 1 годину реакційна суміш залишалась суспензією, тому до неї додавали тіонілхлорид і тетрагідрофуран. Оскільки реакційна суміш все ще залишалась суспензією, тому її вмішували на масляну баню нагріту до 50°C. Через годину реакційна суміш залишалась суспензією, тому її залишили при 50°C на ніч. Реакційну суміш перетворилася на прозорий розчин. Всі леткі розчинники видаляли у вакуумі, потім залишок розчиняли в дихлорметані і додавали до суспензії 5-бром-7-азаіндолу і трихлориду алюмінію. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4,5 годин, додавали воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент градієнт метанолу (0 to 10%) в дихлорметані, одержуючи сполуку (P-1637, 14 мг, 4%).

Стадія 2 - Одержання 1-бутил-3-[4-фтор-3-(5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовини (P-1534):

До 1-[3-(5-бром-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-4-фторфеніл]-3-бутилсечовини (P-1637, 14,0 мг, 0,000323 моль), 3-піридилборної кислоти (5,96 мг, 0,000485 моль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (0,820 мг,

$7,09 \cdot 10^{-7}$ моль) додавали 1 М розчин карбонату калію у воді (1 мл) і ацетонітрил (2 мл, 0,0383 моль). Одержану суміш нагрівали при 120°C у мікрохвильовій печі протягом 40 хвилин. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом і двічі промивали водою і об'єднані органічні шари промивали 1М розчином бікарбонату натрію, потім насиченим сольовим розчином, органічний шар сушили над сульфатом магнію і відфільтровували. Органічний шар концентрували і за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою (ацетонітрил і вода з 0,1% мурашиної кислоти), одержуючи сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (P-1637, 8,5 мг, 61%). МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 432,3$.

1-Бутил-3-[4-фтор-3-[5-(3-трифторметоксифеніл)-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл]-феніл]-сечовину P-1660

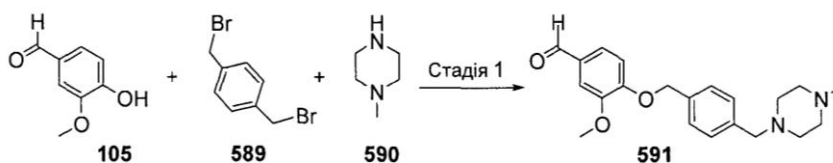


одержували за Схемою 58, замінюючи 3-піридилборну кислоту на 3-трифторметоксифенілборну кислоту на Стадії 2. МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 515,2$.

Приклад 34: Синтез альдегідів для приєднання до 7-азаіндолів

Альдегідні сполуки для приєднання до 7-азаіндолів по 3-положенню наведені на наступних Схемах. 3-Метокси-4-[4-(4-метилпіперазин-1-ілметил)-бензилокси]-бензальдегід 591 одержували в одну Стадію, як це представлено на Схемі 59.

Схема 59



Стадія 1 - Синтез 3-метокси-4-[4-(4-метилпіперазин-1-ілметил)-бензилокси]-бензальдегіду (591):

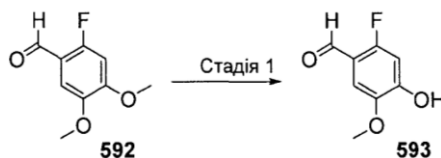
До 4-гідрокси-3-метоксибензальдегіду (105, 2,1 г, 0,014 моль) в N,N-диметилформаміді (40 мл) в атмосфері азоту додавали 1,4-

біс(бромметил)-бензол (589, 4,00 г, 0,0152 моль) і карбонат калію (5,0 г, 0,036 моль). Через 12 годин до реакційної суміші додавали 1-метилпіперазин (590, 3,8 мл, 0,034 моль). Через 2 годин реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонко-

вої хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 20% метанол в дихлорметані, одержуючи сполуку (589, 1,2 г, 25,0%). $MC(ECl) [M+H]^+ = 355,3$.

2-Фтор-4-гідрокси-5-метоксибензальдегід 593 синтезували в одну Стадію з 2-фтор-4,5-диметоксибензальдегіду 592, як це представлено на Схемі 60.

Схема 60



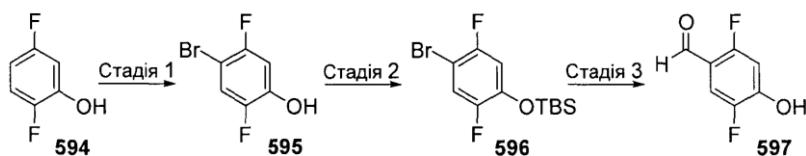
Стадія 1 - Синтез 2-фтор-4-гідрокси-5-метоксибензальдегіду (593):

До 2-фтор-4,5-диметоксибензальдегіду (592, 1,00 г, 5,43 моль) в дихлорметані (50 мл) в атмосфері азоту додавали трихлорид алюмінію (4,34 г, 32,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували ети-

лацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і промивали етилацетатом і гексаном, одержуючи тверду речовину білого кольору (593, 0,70 г, 76,0%).

2,5-Дифтор-4-гідроксибензальдегід 597 синтезували у три Стадії з 2,5-дифторфенолу 594, як це представлено на Схемі 61.

Схема 61



Стадія 1 - Синтез 4-бром-2,5-дифторфенолу (595):

До 2,5-дифторфенолу (594, 5,50 г, 0,0423 моль) в хлороформі (110 мл), повільно додавали бром (2,18 мл, 0,0423 моль). Через 3 години реакційну суміш виливали у розчин тіосульфату натрію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 20% етилацетат в гексані, і одержували безбарвну олієподібну речовину (595, 6,20 г, 70,2%).

Стадія 2 - (4-Бром-2,5-дифторфенокси)-трет-бутилдиметилсилан (596):

До 4-бром-2,5-дифторфенолу (595, 3,50 г, 0,0167 моль) в N,N-диметилформаміді (50 мл) додавали трет-бутилдиметилсилілхлорид (3,83 г, 0,0254 моль) і 1H-імідазол (6,00 г, 0,0529 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 20% етилацетат

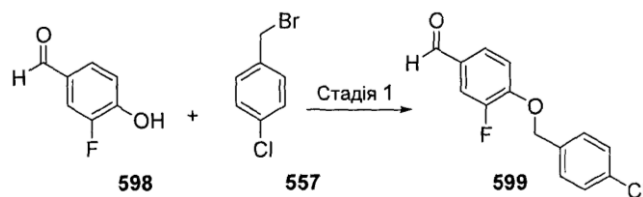
в гексані, і одержували сполуку (596, 3,0 г, 55,4%).

Стадія 3 - 2,5-Дифтор-4-гідроксибензальдегід (597):

До (4-бром-2,5-дифторфенокси)-трет-бутилдиметилсилану (596, 3,00 г, 9,28 ммоль) в тетрагідрофурані (37,5 мл), в атмосфері азоту при -78°C повільно додавали n-бутиллітій (3,90 мл, 2,50 M в гексані). Через 30 хвилин до реакційної суміші додавали N,N-диметилформамід (0,825 мл, 0,0106 моль). Через годину реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури. Реакційну суміш виливали у воду і 1N HCl, потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 20% етилацетат в гексані, і одержували сполуку у вигляді твердої речовини майже білого кольору (597, 0,86 г, 59,0%).

4-(4-Хлорбензилокси)-3-фторбензальдегід 599 синтезували в одну Стадію з 3-фтор-4-гідроксибензальдегіду 598, як це представлено на Схемі 62.

Схема 62



Стадія 1 - Синтез 4-(4-хлорбензилокси)-3-фторбензальдегіду (599):

До 3-фтор-4-гідроксибензальдегіду (598, 0,800 г, 5,71 ммоль) в N,N-диметилформаміді (50 мл) додавали гідрід натрію (260,0 мг, 60% в мінеральному маслі, 6,50 ммоль). Через 15 хвилин до реакційної суміші додавали 4-хлорбензилбромід (557, 1,29 г, 6,28 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 5 годин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за до-

помогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 30% етилацетат в гексані, і одержували сполуку (599, 1,3 г, 86,0%).

Додаткові альдегіди одержували за Схемою 62, замінюючи або 4-хлорбензилбромід 557 придатним алкілюючим агентом, і/або 3-фтор-4-гідроксибензальдегід 598 придатним альдегідом. У наступній таблиці наведено алкілюючий агент (колонка 1) і вихідний альдегід (колонка 2) які використовували для одержання альдегідів (колонка 3), які синтезували за наведеними методами.

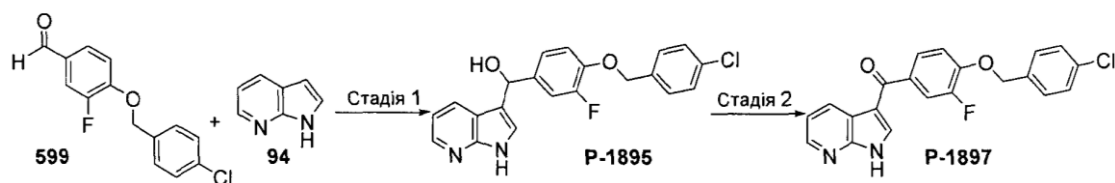
Алкілюючий агент	Альдегід	Сполука

Алкілюючий агент	Альдегід	Сполука

Приклад 35: Синтез [4-(4-хлорбензилокси)-3-фторфеніл]-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанолу P-1897 і пов'язаних з ним сполук

Сполуку P-1897 синтезували у дві Стадії з 4-(4-хлорбензилокси)-3-фторбензальдегіду 599, як це представлено на Схемі 63.

Схема 63



Стадія 1 - Синтез [4-(4-хлорбензилокси)-3-фторфеніл]-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанолу (P-1895):

До 1H-піроло[2,3-b]піридину (94, 100,0 мг, 0,85 ммоль) в метанолі (50 мл) в атмосфері азоту додавали 4-(4-хлорбензилокси)-3-фторбензальдегід (599, 250,0 мг, 0,94 ммоль, одержаний як описано у Прикладі 34) і гідроксид калію (1,00 г, 17,82 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, викорис-

товуючи як елюент 30% етилацетат в гексані, і одержували сполуку (P-1895, 55 мг, 17,0%). $MS(EI) [M+H]^+ = 383,3$.

Стадія 2 - Синтез [4-(4-хлорбензилокси)-3-фторфеніл]-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанолу (P-1897):

До [4-(4-хлорбензилокси)-3-фторфеніл]-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанолу (P-1895, 17,7 мг, 0,046 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) додавали періодинан Десса-Мартіна (23,5 мг, 0,056 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Реакційну суміш концентрували, потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 50% етилацетат в

гексані, і одержували тверду речовину білого кольору (P-1897, 6,4 мг, 36,3%). МС(ЕСІ) $[M+H]^+ = 381,3$.

Додаткові сполуки одержували за Схемою 63, замінюючи 4-4-(4-хлорбензилокси)-3-фторбензальдегід 599 придатним альдегідом (одержаним як описано у Прикладі 34) і необов'язково замінюючи 1Н-піроло[2,3-б]піридин 94 придатним заміщеним 7-азаіндолом (див. Приклад 9 або Приклад 16) на Стадії 1. За описаною процедурою були одержані наступні сполуки:

[4-(4-Хлорбензилокси)-2-фтор-5-метоксифеніл]-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанон (P-1845),

[4-(4-Хлор-3-трифторметилбензилокси)-3-метоксифеніл]-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанон (P-1850),

[4-(4-Хлорбензилокси)-3-фторфеніл]-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанон (P-1897),

[4-(1Н-Бензімідазол-2-ілметокси)-3-фторфеніл]-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанон (P-1900),

(4-Бензилокси-2,5-дифторфеніл)-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанон (P-1903),

[4-(1Н-Бензімідазол-2-ілметокси)-2-фтор-5-метоксифеніл]-(5-метокси-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанон (P-1979),

[4-(1Н-Бензімідазол-2-ілметокси)-2-фтор-5-метоксифеніл]-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанон (P-1982),

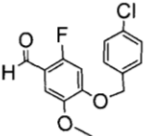

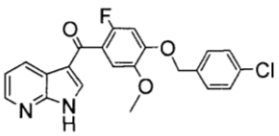
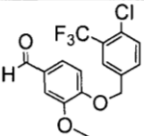

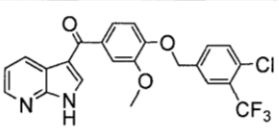
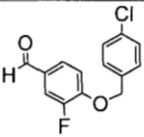

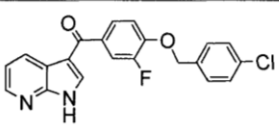
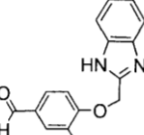

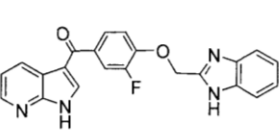
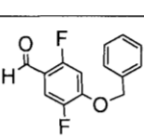

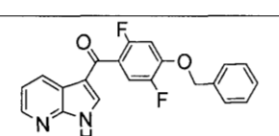
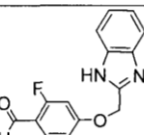

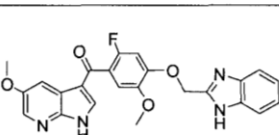
[4-(1Н-Бензімідазол-2-ілметокси)-2,5-дифторфеніл]-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанон (P-1987),

{4-[2-(2-Бром-етокси)-етокси]-2-фтор-5-метоксифеніл}-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанон (P-1988),

(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-[2,5-дифтор-4-(2-метоксиетокси)-феніл]-метанон (P-1989), і

(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-[2-фтор-5-метокси-4-(2-метоксиетокси)-феніл]-метанон (P-1991).

У наступній таблиці наведено альдегід (колонка 2) і азаіндол (колонка 3), які застосовували для одержання бажаної сполуки (колонка 4). У колонці 1 наведено номер сполуки, а в колонці 5 - визначену масу.

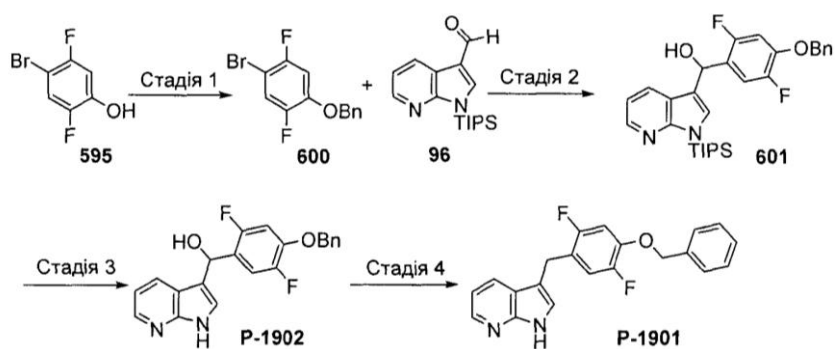
	Альдегід	Азаіндол	Сполука	визначена МС(ЕСІ) $[M+H]^+$
P-1845				409,6 $[M-H]^+$
P-1850				
P-1897				381,3
P-1900				387,4
P-1903				363,3 $[M-H]^+$
P-1979				447,4

	Альдегід	Азаіндол	Сполука	визначена МС(ЕСІ) [M+H] ⁺
P-1982				417,3
P-1987				405,3
P-1988				471,2 473,2
P-1989				365,2 [M-H] ⁺
P-1991				377,2 [M-H] ⁺

Приклад 36: Синтез 3-(4-бензилокси-2,5-дифторбензил)-1H-піроло[2,3-b]піридину P-1901

Сполуку P-1901 синтезували у чотири Стадії з 4-бром-2,5-дифторфенолу 595, як це представлено на Схемі 64.

Схема 64



Стадія 1 - Синтез 1-бензилокси-4-бром-2,5-дифторбензолу (600):

До 4-бром-2,5-дифторфенолу (595, 0,90 г, 0,0043 моль, одержаного як описано у Прикладі 34, Схема 61) в N,N-диметилформаміді (30 мл) додавали гідрид натрію (0,21 г, 60% в мінеральному маслі, 0,0052 моль) і бензилбромід (0,563 мл, 0,00474 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували ети-

лацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 5% етилацетат в гексані, і одержували тверду речовину білого кольору (600, 0,84 г, 65,0%).

Стадія 2 - Синтез (4-бензилокси-2,5-дифторфеніл)-(1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанолу (601):

До 1-бензилокси-4-бром-2,5-дифторбензолу (600, 0,84 г, 2,80 ммоль) в тетрагідрофурани (15 мл) і ефірі (15 мл), в атмосфері азоту при -78°C повільно додавали н-бутиллітій (1,20 мл, 2,50 М в гексані). Через 20 хвилин до реакційної суміші додавали 1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбальдегід (96, 0,82 г, 0,0027 моль, одержаний як описано у Прикладі 18). Через 20 хвилин реакційну суміш залишали при кімнатній температурі на 10 хвилин, потім виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 20% етилацетат в гексані і одержували тверду речовину білого кольору (601, 1,0 г, 70,0%). $\text{MS}(\text{ESI}) [\text{M}+\text{H}]^{+} = 523,4$.

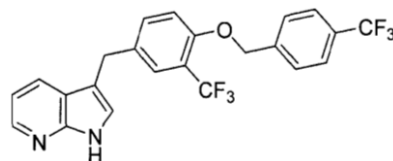
Стадія 3 - Синтез (4-бензилокси-2,5-дифторфеніл)-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метанолу (P-1902):

До (4-бензилокси-2,5-дифторфеніл)-(1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метанолу (601, 1,00 г, 1,91 ммоль) в тетрагідрофурани (15 мл) додавали фторид тетрабутиламонію тригідрат (0,63 г, 2,04 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційну суміш випаровували на роторному випарнику і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 50% етилацетат в гексані, і одержували сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (P-1902, 0,59 г, 84,0%). $\text{MS}(\text{ESI}) [\text{M}+\text{H}]^{+} = 367,4$.

Стадія 4 - Синтез 3-(4-бензилокси-2,5-дифторбензил)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (P-1901):

До (4-бензилокси-2,5-дифторфеніл)-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метанолу (P-1902, 500,0 мг, 1,37 ммоль) в ацетонітрилі (25 мл) додавали триетилсилан (2 мл, 0,0125 моль) і трифтороцтову кислоту (1 мл, 0,0130 моль). Реакційну суміш кип'ятили протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 50% етилацетат в гексані, і одержували тверду речовину білого кольору (P-1901, 60,0 мг, 94,1%). $\text{MS}(\text{ESI}) [\text{M}+\text{H}]^{+} = 351,4$.

3-[3-Трифторметил-4-(4-трифторметилбензилокси)-бензил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин P-1797

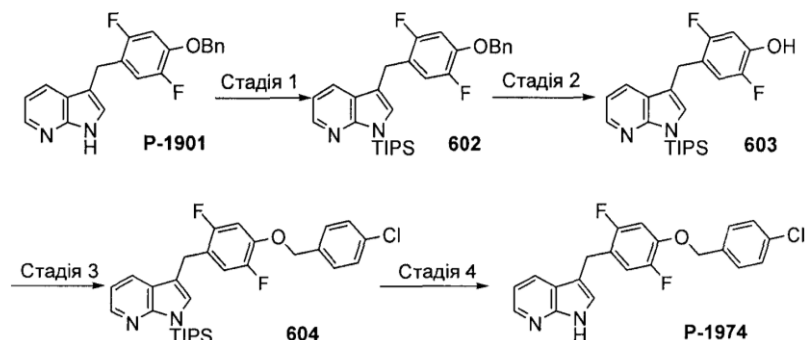


одержували за Схемою 64, на Стадії 1 замінюючи 4-бром-2,5-дифторфенол 595 на 4-бром-2-трифторметилфенол (одержаний як описано у Прикладі 34, Схема 61, Стадія 1, замінюючи 2,5-дифторфенол 594 на 2-трифторметилфенол) і бензилбромід на 1-бромметил-4-трифторметилбензол. $\text{MS}(\text{ESI}) [\text{M}+\text{H}]^{+} = 451$.

Приклад 37: Синтез 3-[4-(4-хлорбензилокси)-2,5-дифторбензил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину P-1974

Сполуку P-1974 синтезували у чотири Стадії з 3-(4-бензилокси-2,5-дифторбензил)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину P-1901, як це представлено на Схемі 65.

Схема 65



Стадія 1 - Синтез 3-(4-бензилокси-2,5-дифторбензил)-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (602):

До 3-(4-бензилокси-2,5-дифторбензил)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (P-1901, 560,0 мг, 1,60 ммоль, одержаного як описано у Прикладі 18, Схема 33) в тетрагідрофурани (28 мл) додавали гідрід натрію (100,0 мг, 60% в мінеральному маслі, 2,50 ммоль). Через 10 хвилин до реакційної суміші додавали триізопропілсиліл хлорид (0,500 мл, 2,36 ммоль). Через 4 годин реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом.

Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 30% етилацетат в гексані, і одержували сполуку (602, 0,70 г, 86,1%).

Стадія 2 - Синтез 2,5-дифтор-4-(1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-фенолу (603):

До 3-(4-бензилокси-2,5-дифторбензил)-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (602, 0,70 г, 0,0014 моль) в метанолі (30 мл) до-

давали 50% гідроксид паладію на вугіллі (0,1 г) і пропускали водень. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш відфільтровували і концентрували, одержуючи безбарвну олієподібну речовину (603, 0,47 г, 82,0%).

Стадія 3 - 3-[4-(4-Хлорбензилокси)-2,5-дифторбензил]-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (604):

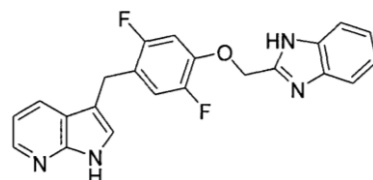
До 2,5-дифтор-4-(1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-фенолу (603, 120,0 мг, 0,29 ммоль) в *N,N*-диметилформаміді (15 мл) додавали гідрид натрію (18,0 мг, 60% в мінеральному маслі, 0,45 моль) в атмосфері азоту. Через 10 хвилин до реакційної суміші додавали 4-хлорбензилбромід (65,1 мг, 0,32 моль). Реакційну суміш перемішували при 40°C протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували, одержуючи неочищену сполуку (604, 0,15 г) яку застосовували на наступній Стадії без додаткового очищення.

Стадія 4 - Синтез 3-[4-(4-хлорбензилокси)-2,5-дифторбензил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (P-1974):

До 3-[4-(4-хлорбензилокси)-2,5-дифторбензил]-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (604, 0,150 г, 0,28 ммоль) в

тетрагідрофурані (10 мл) додавали фторид тетра-*n*-бутиламонію (80,0 мг, 0,31 ммоль). Через 10 хвилин реакційну суміш концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 50% етилацетат в гексані, і одержували сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (P-1974, 30,8 мг, 28,9%). МС(ЕІ) $[M+H]^+$ = 385,3.

2-[2,5-Дифтор-4-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-феноксиметил]-1Н-бензімідазол P-1975

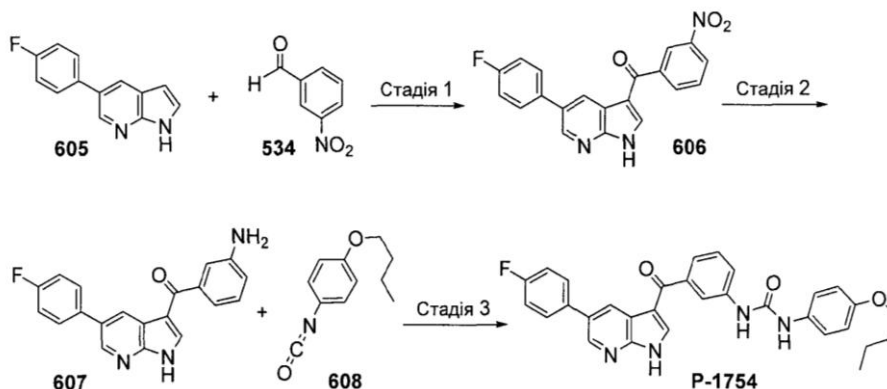


одержували за Схемою 65, замінюючи 4-хлорбензилбромід на 2-хлорметил-1Н-бензімідазол на Стадії 3. МС(ЕІ) $[M+H]^+$ = 391,3.

Приклад 38: Синтез 1-(4-бутоксифеніл)-3-{3-[5-(4-фторфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл]-феніл}-сечовини P-1754

Сполуку P-1754 синтезували у три Стадії з 5-(4-фторфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину 605, як це представлено на Схемі 66.

Схема 66



Стадія 1 - Одержання (3-хлорфеніл)-[5-(4-фторфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл]-метанону (606):

До розчину 5-(4-фторфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (605, 530 мг, 2,5 ммоль, одержаного як описано у Прикладі 23) в 20 мл діоксану додавали 3-нітробензальдегід (534, 758 мг, 5 ммоль) і 2,5М водний розчин гідроксиду калію (4 мл). Колбу струшували протягом 16 годин і видаляли діоксан при зниженому тиску. Залишок розділяли між етилацетатом і водою. Водний шар нейтралізували додаванням 1М HCl. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску одержуючи жовто-оранжеву олієподібну речовину (1,5 г). Неочищений матеріал розчиняли в дихлорметані (150 мл) і охолоджували до 0°C. При інтенсивному перемішуванні повільно додавали хлорхромат піридинію (3,0 г, 14 ммоль),

підтримуючи температуру розчину при 0°C. Після завершення додавання розчин перемішували при кімнатній температурі ще протягом 1 години. Одержаний темно-коричневий/чорний розчин розводили хлороформом і пропускали крізь шар силікагелю. Після елюювання метанолом одержували 1,5 г неочищеної сполуки 606 яку використовували на наступній Стадії без додаткового очищення.

Стадія 2 - Одержання (3-амінофеніл)-[5-(4-фторфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл]-метанону (607):

Неочищений (3-хлорфеніл)-[5-(4-фторфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл]-метанон (606, 1,5 г) розчиняли у мінімальній кількості метанолу (~5 мл) і додавали Pd/C (5%, ~10 мг). Реакційну суміш струшували протягом ночі на шейкері Парра при тиску H₂ 70 psi. Реакційну суміш відфільтровували крізь Celite® і концентрували при зниже-

ному тиску одержуючи 1,4 г неочищеної сполуки 607 яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 3 - Одержання 1-(4-бутоксифеніл)-3-{3-[5-(4-фторфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл]-феніл]-сечовини (P-1754):

До розчину (3-амінофеніл)-[5-(4-фторфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл]-метанону (607, 7,5 мг) у безводному піридині (200 мкл) додавали очищений 1-бутокси-4-ізоціанатобензол (608, 1,6 мг) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розчиняли у ДМСО (200 мкл) і очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою з градієнтом ацетонітрил/вода. МС(ЕСІ) $[M+H]^+ = 523,5$.

Додаткові сполуки одержували за Схемою 66, на Стадії 1 необов'язково замінюючи 5-(4-фторфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин 605 придатним азаїндолом і/або необов'язково замінюючи 1-бутокси-4-ізоціанатобензол 608 придатним ізоціанатом на Стадії 3. Азаїндоли купували готовими або одержували як описано у Прикладах 9 або 17. За описаною процедурою були одержані наступні сполуки:

1-(2-Метоксиетил)-3-[3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1566),
 1-Феніл-3-[3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1591),
 1-Феніл-3-[3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1703),
 1-(4-Фторфеніл)-3-[3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1704),
 1-(4-Метоксифеніл)-3-[3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1705),
 1-(3,4-Дифторфеніл)-3-[3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1706),
 1-(3-Метоксифеніл)-3-[3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1707),
 1-(3,4-Диметоксифеніл)-3-[3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1708),
 1-(4-Хлорфеніл)-3-[3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1709),
 1-(3-Хлорфеніл)-3-[3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1710),
 1-(4-Хлор-3-трифторметилфеніл)-3-[3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1711),
 1-(2-Хлор-5-трифторметилфеніл)-3-[3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1712),
 1-(2-Хлор-4-трифторметилфеніл)-3-[3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1713),
 1-(2-Фтор-3-трифторметилфеніл)-3-[3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1714),
 1-(4-Бутоксифеніл)-3-[3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1715),
 1-(3-Фторфеніл)-3-[3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1716),
 1-[3-(1Н-Піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-(4-трифторметилфеніл)-сечовина (P-1717),

1-[3-(1Н-Піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-п-толілсечовина (P-1718),

1-[3-(1Н-Піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-м-толілсечовина (P-1719),

1-[3-(1Н-Піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-о-толілсечовина (P-1720),

1-(4-Метоксифеніл)-3-[3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1723),

1-(3,4-Дифторфеніл)-3-[3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1724),

1-(3,4-Диметоксифеніл)-3-[3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1725),

1-(3-Хлорфеніл)-3-[3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1726),

1-(2-Хлор-4-трифторметилфеніл)-3-[3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1727),

1-(2-Фтор-3-трифторметилфеніл)-3-[3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1728),

1-(4-Бутоксифеніл)-3-[3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1729),

1-(3-Фторфеніл)-3-[3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1730),

1-[3-(5-Піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-(4-трифторметилфеніл)-сечовина (P-1731),

1-(2-Хлор-5-трифторметилфеніл)-3-[3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1732),

1-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-фенілсечовина (P-1733),

1-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-(4-метоксифеніл)-сечовина (P-1734),

1-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-(3,4-дифторфеніл)-сечовина (P-1735),

1-(3-Хлорфеніл)-3-[3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1736),

1-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-сечовина (P-1737),

1-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-(2-хлор-5-трифторметилфеніл)-сечовина (P-1738),

1-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-(2-хлор-4-трифторметилфеніл)-сечовина (P-1739),

1-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-(2-фтор-3-трифторметилфеніл)-сечовина (P-1740),

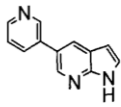
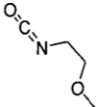
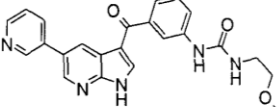
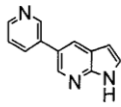
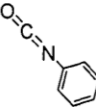
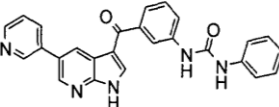


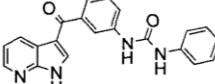


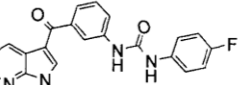


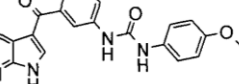


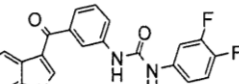


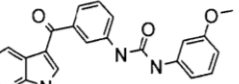


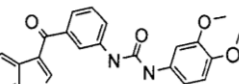
1-(4-Бутоксифеніл)-3-[3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1741),


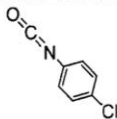
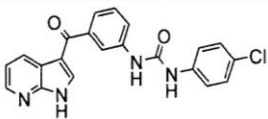

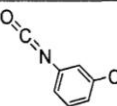
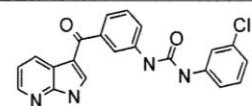

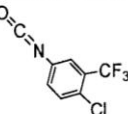
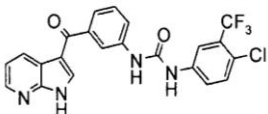

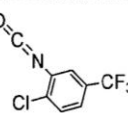
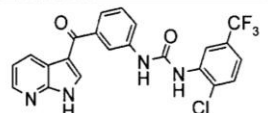

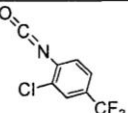
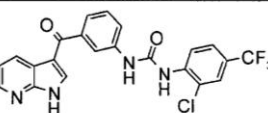

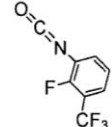
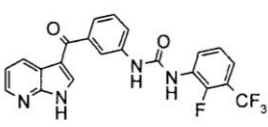

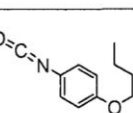
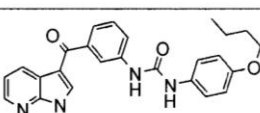
1-[3-(1Н-Піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-(3-трифторметилфеніл)-сечовина (P-1746),


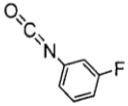
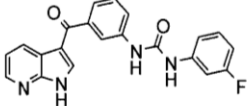

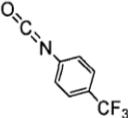
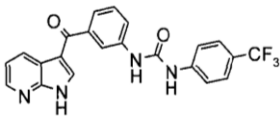

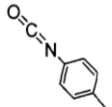
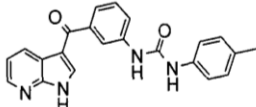

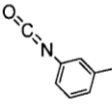
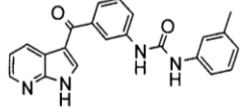

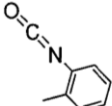
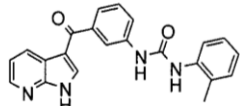
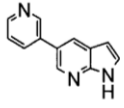
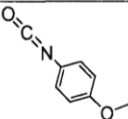
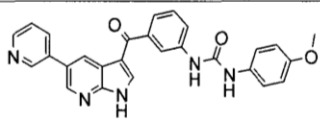
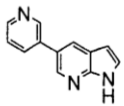
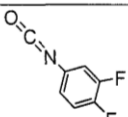
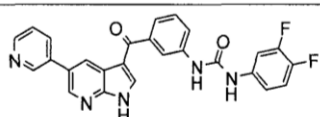
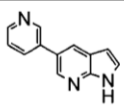
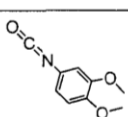
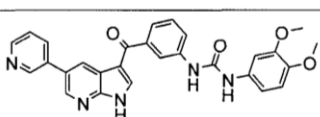
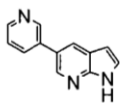
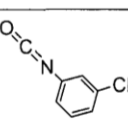
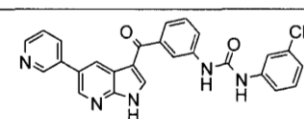
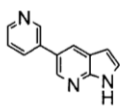
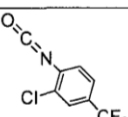
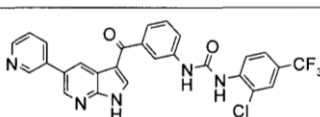
1-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-(3-трифторметилфеніл)-сечовина (P-1747),
 1-(4-Фторфеніл)-3-[3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1748),
 1-(3-Метоксифеніл)-3-[3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1749),
 1-(4-Хлорфеніл)-3-[3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1750),
 1-(4-Хлор-3-трифторметилфеніл)-3-[3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1751),
 1-(2-Хлор-5-трифторметилфеніл)-3-[3-(5-(4-фторфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1752),
 1-(2-Хлор-4-трифторметилфеніл)-3-[3-(5-(4-фторфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1753),
 1-(4-Бутоксифеніл)-3-[3-(5-(4-фторфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1754),
 1-[3-(5-Піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-(3-трифторметилфеніл)-сечовина (P-1755),
 1-[3-(5-Піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-л-толілсечовина (P-1756),
 1-[3-(5-Піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-м-толілсечовина (P-1757),
 1-[3-(5-(4-Фторфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-м-толілсечовина (P-1758),
 1-[3-(5-Піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-о-толілсечовина (P-1759),
 1-Піридин-4-іл-3-[3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1760),
 1-(2-Метоксиетил)-3-[3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1761),
 1-(3-Метокси-5-трифторметилфеніл)-3-[3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1762),
 1-(6-Метоксипіридин-3-іл)-3-[3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1763),
 1-Ізоксазол-3-іл-3-[3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1764),
 1-(3-Метилізоксазол-5-іл)-3-[3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1765),
 1-(3-Хлор-4-трифторметилфеніл)-3-[3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1766),
 1-(3,4-Диметилізоксазол-5-іл)-3-[3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1767),

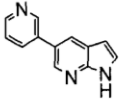
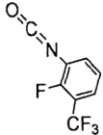
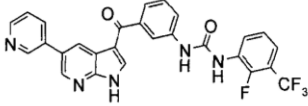
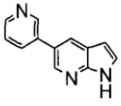
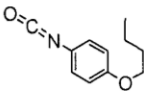
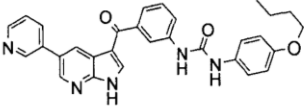
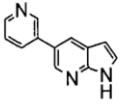
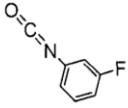
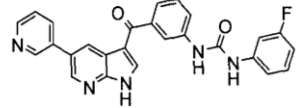
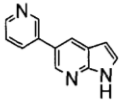
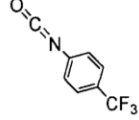
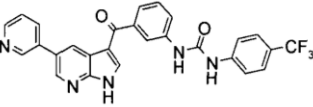
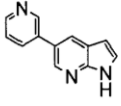
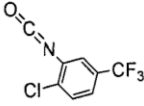
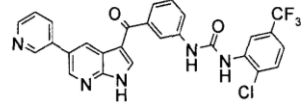
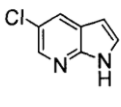
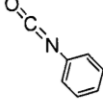
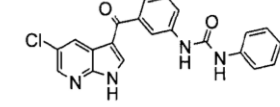
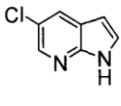
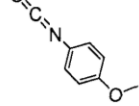
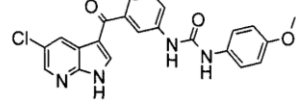
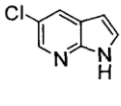
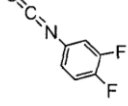
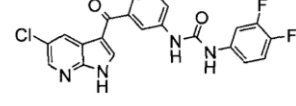
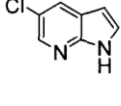
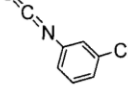
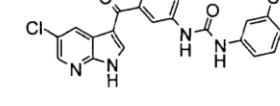
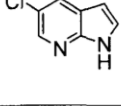
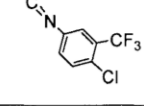
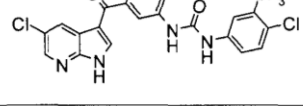
1-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-піридин-4-ілсечовина (P-1770),
 1-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-піридин-3-іл сечовина (P-1771),
 1-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-(2-метоксиетил)-сечовина (P-1772),
 1-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-(3-метокси-5-трифторметилфеніл)-сечовина (P-1773),
 1-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-(6-метоксипіридин-3-іл)-сечовина (P-1774),
 1-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-ізоксазол-3-ілсечовина (P-1775),
 1-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-(3,4-диметилізоксазол-5-іл)-сечовина (P-1776),
 1-Піридин-4-іл-3-[3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1777),
 1-(3-Метокси-5-трифторметилфеніл)-3-[3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1778),
 1-(6-Метоксипіридин-3-іл)-3-[3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1779),
 1-(4-Диметиламінофеніл)-3-[3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1780),
 1-Піридин-3-іл-3-[3-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1781),
 1-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-(4-диметиламінофеніл)-сечовина (P-1782),
 1-(4-Фторфеніл)-3-[3-(5-(4-фторфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1816),
 1-(3,4-Дифторфеніл)-3-[3-(5-(4-фторфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1817),
 1-(3,4-Диметоксифеніл)-3-[3-(5-(4-фторфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1818), і
 1-(3-Фторфеніл)-3-[3-(5-(4-фторфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-феніл]-сечовина (P-1819).

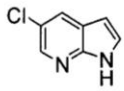
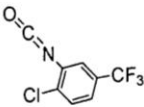
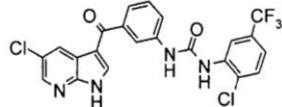
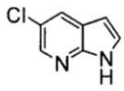
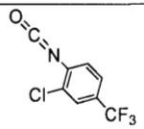
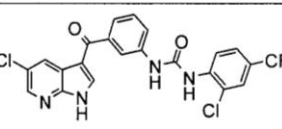
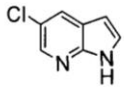
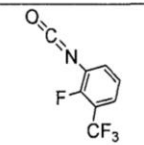
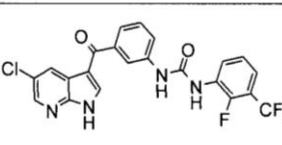
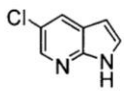
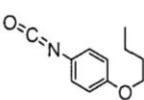
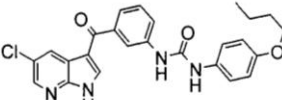
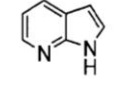
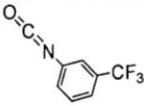
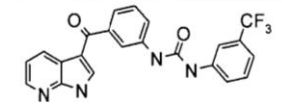
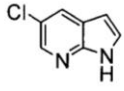
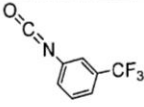
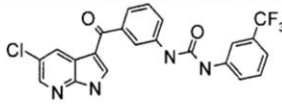
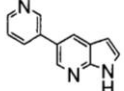
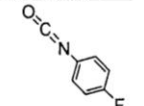
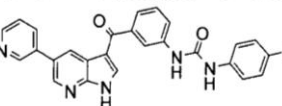
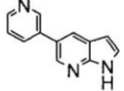
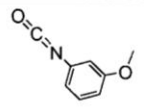
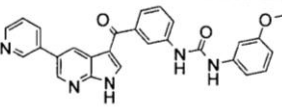
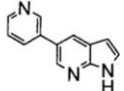
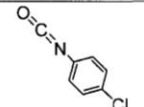
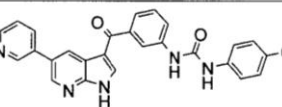
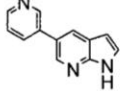
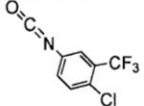
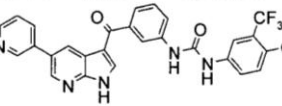
У наступній таблиці наведено азаїндол (колонка 2) і ізоціанат (колонка 3), які застосовували для одержання бажаної сполуки (колонка 4). У колонці 1 наведено номер сполуки, а визначену масу - у колонці 5.

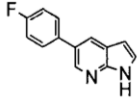
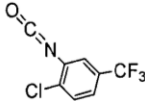
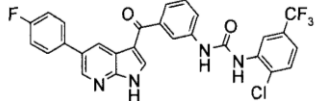
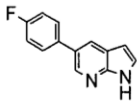
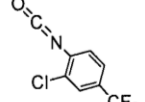
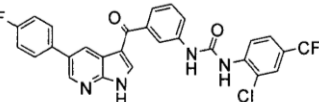
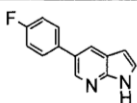
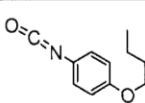
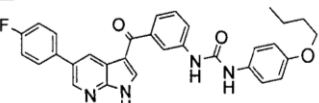
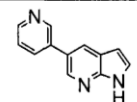
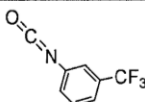
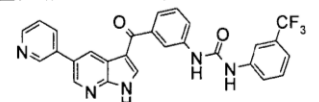
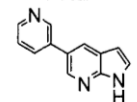
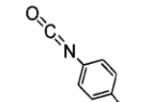
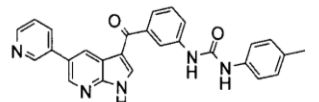
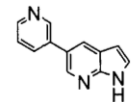
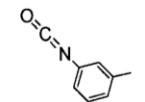
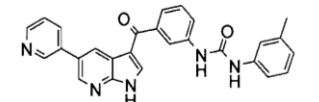
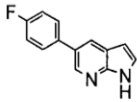
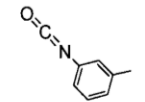
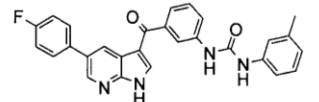
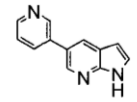
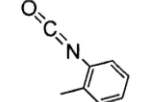
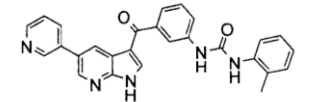
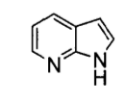
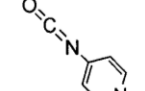
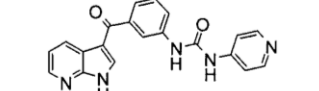
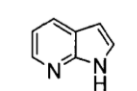
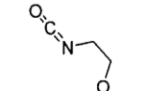
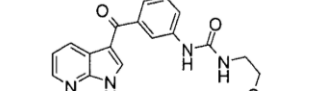
	Азаіндол	Ізоціанат	Сполука	визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-1566				416,3
P-1591				434,3
P-1703				357,1
P-1704				375,1
P-1705				387,1
P-1706				393,1
P-1707				387,1
P-1708				417,5


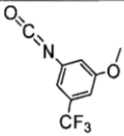
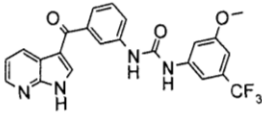

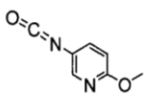
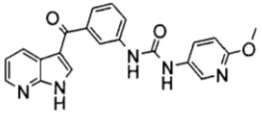

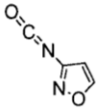
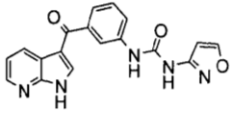

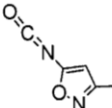
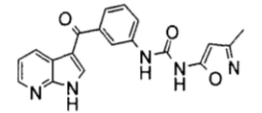

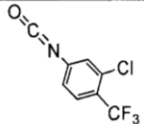
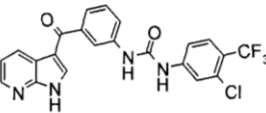

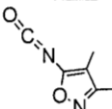
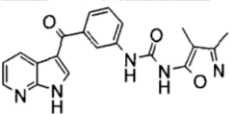
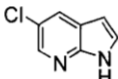
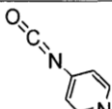
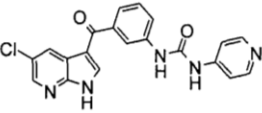
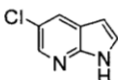
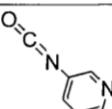
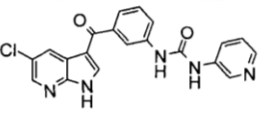
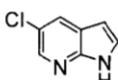
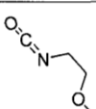
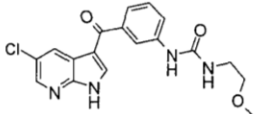
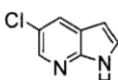
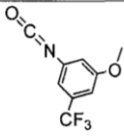
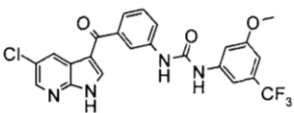
	Азаіндол	Ізоціанат	Сполука	визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-1709				391,1
P-1710				391,1
P-1711				459,1
P-1712				459,1
P-1713				459,1
P-1714				443,1
P-1715				429,1

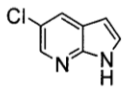
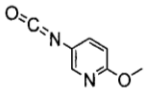
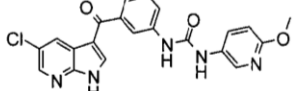
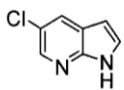
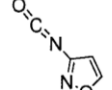
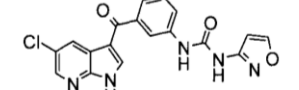
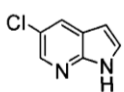
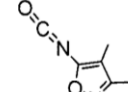
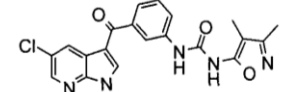
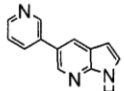
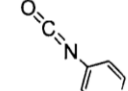
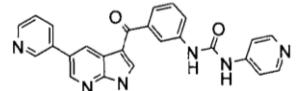
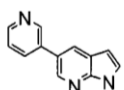
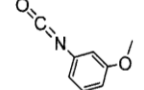
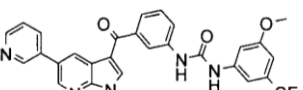
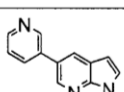
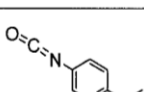
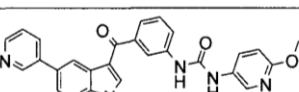

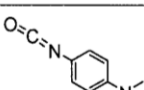
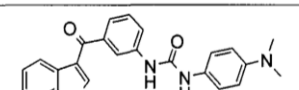

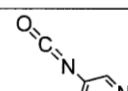
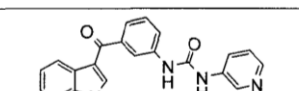
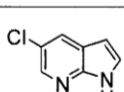
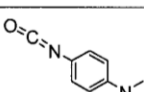
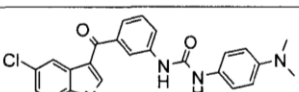
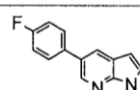
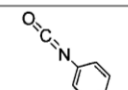
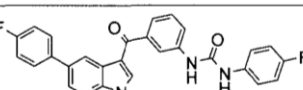
	Азаіндол	Ізоціанат	Сполука	визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-1716				375,1
P-1717				425,1
P-1718				371,1
P-1719				371,1
P-1720				371,1
P-1723				463,9
P-1724				470,3
P-1725				494,3
P-1726				468,3
P-1727				535,9

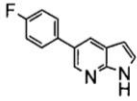
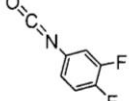
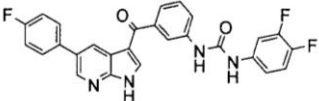
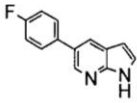
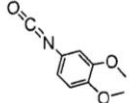
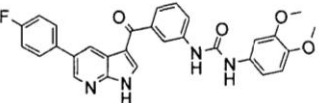
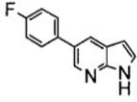
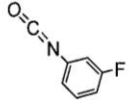
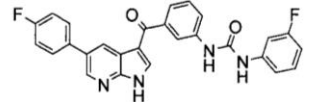
	Азаіндол	Ізоціанат	Сполука	визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-1728				520,3
P-1729				505,9
P-1730				451,9
P-1731				502,3
P-1732				535,9
P-1733				391,1
P-1734				421,1
P-1735				427,1
P-1736				425,1
P-1737				493,1

	Азаіндол	Ізоціанат	Сполука	визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-1738				493,1
P-1739				493,1
P-1740				477,1
P-1741				463,1
P-1746				425,1
P-1747				459,1
P-1748				451,9
P-1749				463,9
P-1750				467,9
P-1751				535,9

	Азаіндол	Ізоціанат	Сполука	визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-1752				553,2
P-1753				553,2
P-1754				523,5
P-1755				502,3
P-1756				447,9
P-1757				447,9
P-1758				465,1
P-1759				447,9
P-1760				358,3
P-1761				339,1

	Азаіндол	Ізоціанат	Сполука	визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-1762				455,1
P-1763				388,3
P-1764				348,3
P-1765				362,3
P-1766				459,1
P-1767				376,3
P-1770				392,3
P-1771				392,3
P-1772				373,1
P-1773				489,1

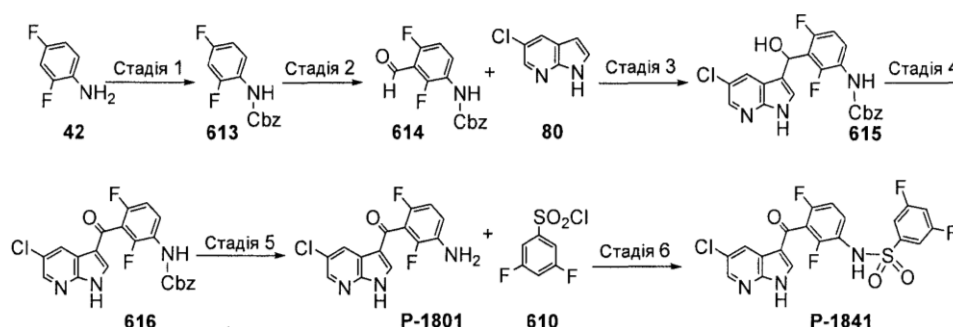
	Азаіндол	Ізоціанат	Сполука	визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-1774				421,9
P-1775				382,3
P-1776				410,3
P-1777				435,1
P-1778				531,9
P-1779				465,1
P-1780				400,3
P-1781				358,3
P-1782				434,3
P-1816				468,1

	Азаіндол	Ізоціанат	Сполука	визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-1817				486,1
P-1818				510,2
P-1819				468,1

Приклад 39: Синтез N-[3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-3,5-дифторбензолсульфонаміду P-1841

Сполуку P-1841 синтезували за шість Стадій з 2,4-дифтораніліну 42, як це представлено на Схемі 67.

Схема 67



Стадія 1 - Одержання бензильового естеру (2,4-дифторфеніл)-карбамінової кислоти (613):

До розчину 2,4-дифтораніліну (42, 7 мл, 0,070 моль) в 100 мл дихлорметану додавали піридин (11 мл, 0,14 моль) і бензилхлорформіат (11,9 мл, 0,0834 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок розділяли між етилацетатом і розчином KHSO₄. Органічний шар сушили (MgSO₄), концентрували і перекристалізовували з гексанів, одержуючи сполуку 613 (15,6 г, 85%).

Стадія 2 - Одержання бензильового естеру (2,4-дифтор-3-формілфеніл)-карбамінової кислоти (614):

У колбу з круглим дном додавали бензильовий естер (2,4-дифторфеніл)-карбамінової кислоти (613, 3,83 г, 14,5 ммоль) і тетрагідрофуран (148 мл, 1,82 моль). Розчин охолоджували до - 78°C і протягом 30 хвилин додавали н-бутиллітії (1,60 М в гексані, 19,1 мл, 30,0 ммоль) потім N,N-диметилформамід (1,12 мл, 14,5 моль). Реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували

етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, концентрували і перекристалізовували from ether, одержуючи сполуку 614 (3,0 г, 71%).

Стадія 3 - Одержання бензильового естеру {2,4-дифтор-3-[гідрокси-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метил]-феніл}-карбамінової кислоти (615):

У колбу з круглим дном додавали 5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин (80, 0,524 г, 3,43 ммоль, одержаний як описано у Прикладі 9) в метанолі (5 мл, 0,123 моль), гідроксид калію (0,800 г, 14,2 ммоль) і бензильовий естер (2,4-дифтор-3-формілфеніл)-карбамінової кислоти (614, 1,02 г, 3,5 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш виливали у 1N HCl і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, концентрували і перекристалізовували з етилацетату, одержуючи сполуку 615 (710 мг, 46%). МС(ЕІ)[M+H]⁺ = 444.

Стадія 4 - Одержання бензильового естеру [2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-карбамінової кислоти (616):

У колбу з круглим дном додавали бензильовий естер {2,4-дифтор-3-[гідрокси-(1H-піроло[2,3-

b]піридин-3-іл)-метил]-феніл]-карбамінової кислоти (615, 1,01 г, 2,28 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл, 0,0616 моль), порціями додавали періодинан Десса-Мартіна (1,20 г, 2,89 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин потім виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, концентрували і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, одержуючи сполуку 616 (914 мг, 91%). $MS(ECl)(M+H)^+ = 442$.

Стадія 5 - Одержання (3-аміно-2,6-дифторфеніл)-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанону (P-1801):

До бензильового естеру [2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-карбамінової кислоти (616, 800 мг, 1,81 ммоль) додавали 10 M NaOH (15 мл) і кип'ятили протягом ночі. Реакційну суміш розводили 30 мл води і екстрагували етилацетатом, одержуючи сполуку P-1801 (450 мг, 81%).

Стадія 6 - Одержання N-[3-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-3,5-дифторбензолсульфонамід (P-1841)

У посуді для синтезу у мікрохвильовій печі змішували (3-аміно-2,6-дифторфеніл)-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанон (P-1801, 50 мг, 0,16 ммоль, одержаний як описано у Прикладі 39), 3,5-дифторбензолсульфонілхлорид (610, 103 мг, 0,49 ммоль), піридин (0,5 мл, 6,1820 моль) і тетрагідрофуран (3 мл.). Реакційну суміш нагрівали у мікрохвильовій печі CEM при 300 Вт, 130°C протягом 10 хвилин. Реакційну суміш розділяли між етилацетатом і насиченим сольовим розчином. Органічний шар збирали, сушили над Na_2SO_4 , відфільтровували і концентрували. Сполука (P-1841) виділяли застосовуючи колонкову хроматографію на силікагелі (гексан:етилацетат 70:30) з одержанням 36 мг (46%) сполуки. $MS = 482,0$.

Додаткові сполуки одержували за Схемою 67 Стадія 6, необов'язково замінюючи (3-аміно-2,6-дифторфеніл)-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанон P-1801 на (3-аміно-2,6-дифторфеніл)-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанон P-2021 (одержаний за Схемою 67 Стадії 1-5, замінюючи 5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин 80 на 1H-піроло[2,3-b]піридин 94 на Стадії 3) і/або 3,5-дифторбензолсульфонілхлорид 610 придатним сульфонілхлорид. За описаною процедурою були одержані наступні сполуки:

N-[3-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-4-ізопропілбензолсульфонамід (P-1839),

N-[2,4-Дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-бензолсульфонамід (P-0913),

N-[2,4-Дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-нітробензолсульфонамід (P-1937),

N-{4-[2,4-Дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-фенілсульфамойл]-феніл}-ацетамід (P-1938),

N-[2,4-Дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-4-метоксибензолсульфонамід (P-0958),

5-[2,4-Дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-фенілсульфамойл]-фуран-2-карбонової кислоти метиловий естер (P-1941),

5-[2,4-Дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-фенілсульфамойл]-2-метил-фуран-3-карбонової кислоти метиловий естер (P-1942),

5-Оксазол-5-ілтіофен-2-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід (P-1943),

5-Ізоксазол-5-ілтіофен-2-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід (P-1948),

N-[2,4-Дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-2,4-диметоксибензолсульфонамід (P-1951),

2,5-Диметилтіофен-3-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід (P-1952),

2,5-Диметил-фуран-3-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід (P-1953),

N-[2,4-Дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-2-метилбензолсульфонамід (P-1954),

2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід (P-1955),

2,4-Диметилтіазол-5-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід (P-1956),

N-[2,4-Дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-4-трифторметилбензолсульфонамід (P-0931),

N-[2,4-Дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-5-фтор-2-метилбензолсульфонамід (P-1961),

N-[2,4-Дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-3-метилбензолсульфонамід (P-1962),

N-[2,4-Дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-4-оксазол-5-ілбензолсульфонамід (P-1963),

N-[2,4-Дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-2,5-диметоксибензолсульфонамід (P-1131),

2-Ціано-N-[2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-бензолсульфонамід (P-1965),

3-Ціано-N-[2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-бензолсульфонамід (P-1966),

N-[2,4-Дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-4-ізопропілбензолсульфонамід (P-1968),

Бензотіазол-6-сульфонової кислоти [2,4-дифтор-3-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-феніл]-амід (P-1969),

N-[3-(5-Хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-3-метоксибензолсульфонамід (P-2011),

N-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-бензолсульфонамід (P-0885),

Тіофен-2-сульфонової кислоти [3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-амід (P-1267),

N-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-4-метилбензолсульфонамід (P-1842),

N-{4-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфенілсульфамойл]-феніл}-ацетамід (P-1905),

N-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-4-метоксибензолсульфонамід (P-0983),

N-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-3-триформетилбензолсульфонамід (P-1599),

5-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфенілсульфамойл]-фуран-2-карбонової кислоти метиловий естер (P-1907),

5-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфенілсульфамойл]-2-метил-фуран-3-карбонової кислоти метиловий естер (P-1908),

1,2-Диметил-1Н-імідазол-4-сульфонової кислоти [3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-амід (P-1911),

N-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-2-фторбензолсульфонамід (P-1912),

N-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-4-диформетоксибензолсульфонамід (P-1916),

N-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-2,4-диметоксибензолсульфонамід (P-1918),

2,5-Диметилтіофен-3-сульфонової кислоти [3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-амід (P-1919),

2,5-Диметил-фуран-3-сульфонової кислоти [3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-амід (P-1920),

N-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-2-метилбензолсульфонамід (P-1921),

2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-сульфонової кислоти [3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-амід (P-1922),

2,4-Диметилтіазол-5-сульфонової кислоти [3-(5-хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-амід (P-1923),

N-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-2,4-дифторбензолсульфонамід (P-1926),

N-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-5-фтор-2-метилбензолсульфонамід (P-1927),

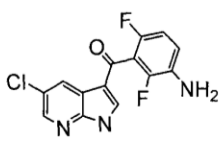
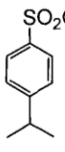
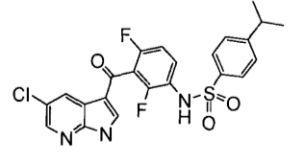
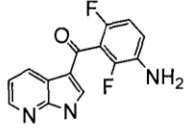
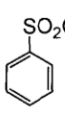
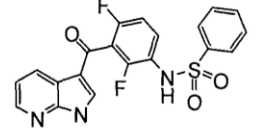
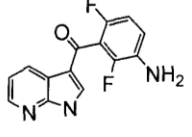
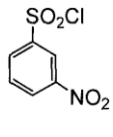
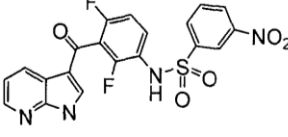
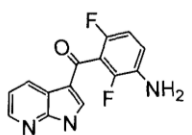
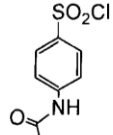
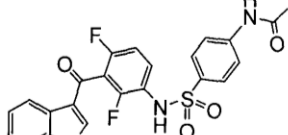
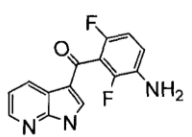
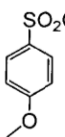
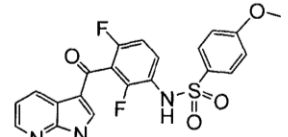
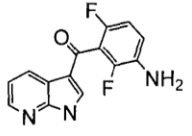
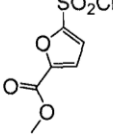
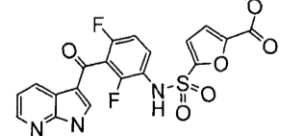
N-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-3-метилбензолсульфонамід (P-1928),

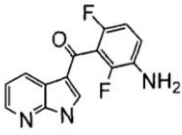
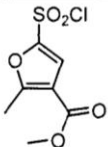
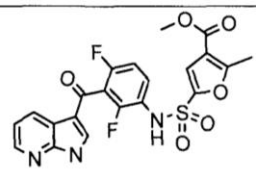
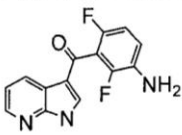
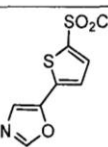
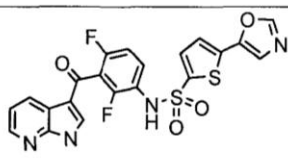
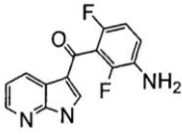
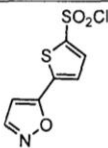
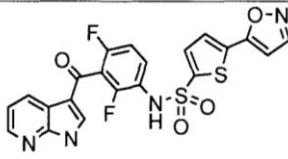
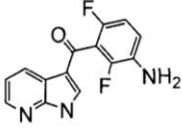
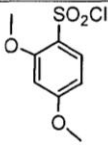
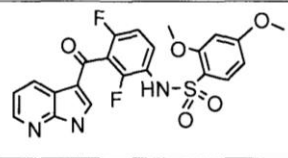
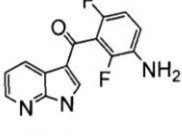
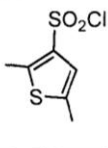
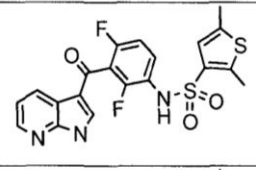
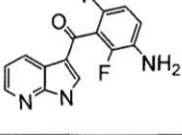
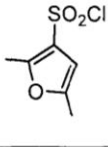
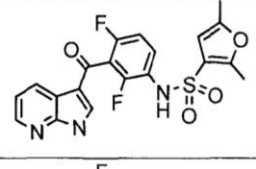
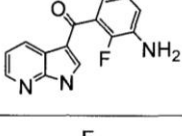
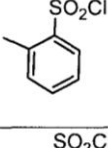
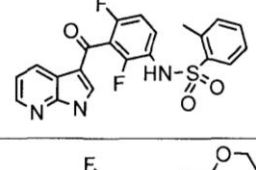
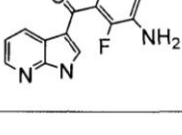
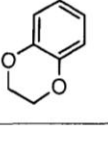
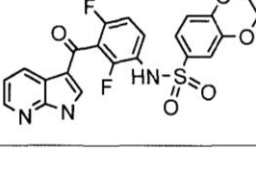
N-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-2,5-диметоксибензолсульфонамід (P-1929),

N-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-2-ціанобензолсульфонамід (P-1931), і

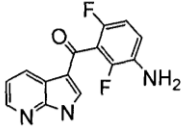
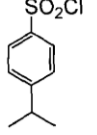
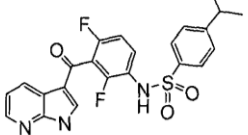
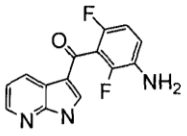
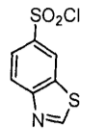
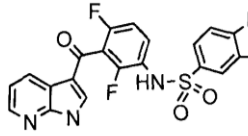
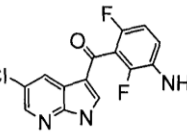
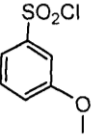
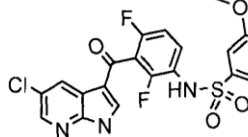
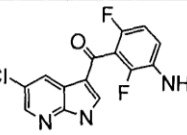
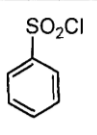
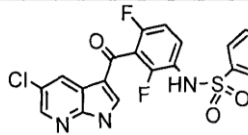
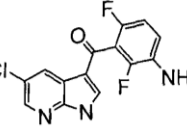
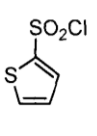
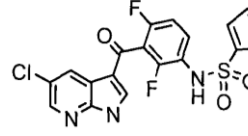
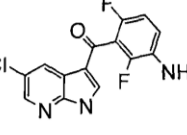
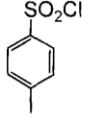
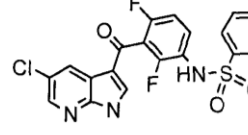
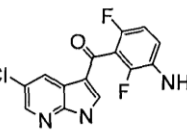
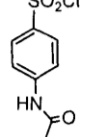
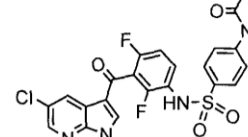
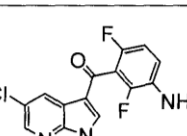
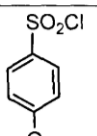
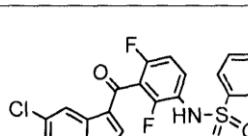
N-[3-(5-Хлор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл)-2,4-дифторфеніл]-3-ціанобензолсульфонамід (P-1932).

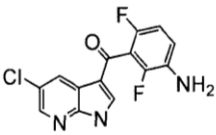
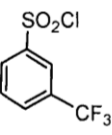
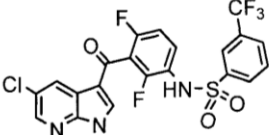
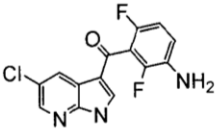
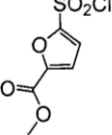
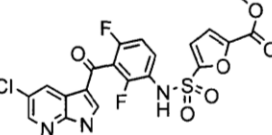
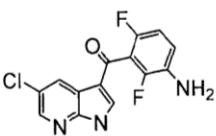
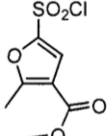
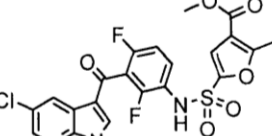
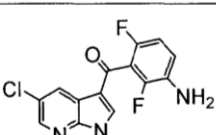
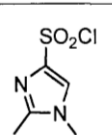
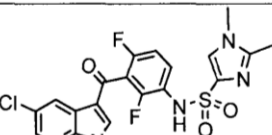
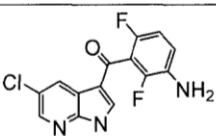
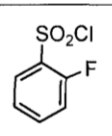
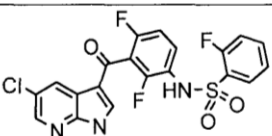
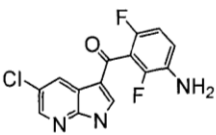
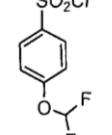
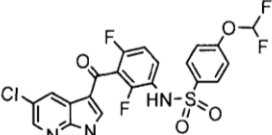
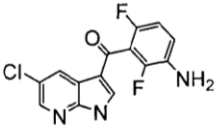
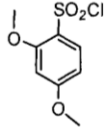
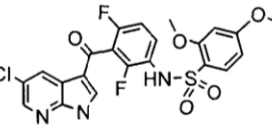
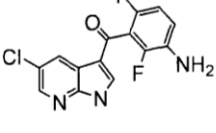
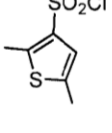
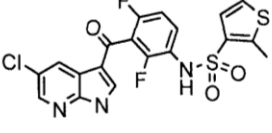
У наступній таблиці наведено азаіндол (колонка 2) і сульфонілхлорид (колонка 3), які застосовували для одержання бажаної сполуки (колонка 4). У колонці 1 наведено номер сполуки, а визначену масу - у колонці 5.

	Азаіндол	Сульфоніл-хлорид	Сполука	визначена МС(ЕІІ) [М+Н ⁺] ⁺
P-1839				489,9
P-0913				413,9
P-1937				459,1
P-1938				471,1
P-0958				444,3
P-1941				462,3

	Азаіндол	Сульфоніл-хлорид	Сполука	визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-1942				475,9
P-1943				487,1
P-1948				487,1
P-1951				473,9
P-1952				447,9
P-1953				432,3
P-1954				427,9
P-1955				472,3

	Азаіндол	Сульфоніл-хлорид	Сполука	визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-1956				448,7
P-0931				481,9
P-1961				445,9
P-1962				427,9
P-1963				481,1
P-1131				473,9
P-1965				439,1
P-1966				439,1

	Азаіндол	Сульфоніл-хлорид	Сполука	визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-1968				456,3
P-1969				471,1
P-2011				477,9
P-0885				447,9
P-1267				453,9
P-1842				462,3
P-1905				505,1
P-0983				477,9

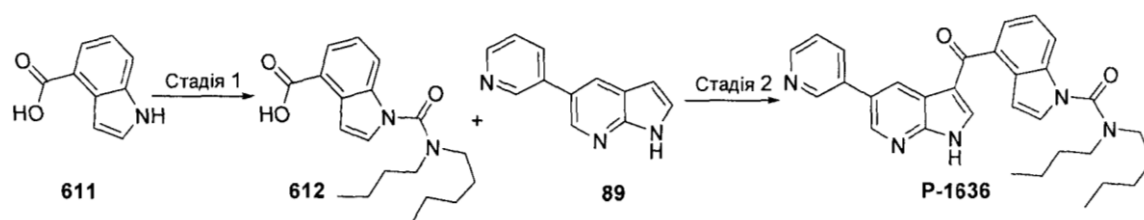
	Азаіндол	Сульфоніл-хлорид	Сполука	визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-1599				515,9
P-1907				496,3
P-1908				509,9
P-1911				466,3
P-1912				465,9
P-1916				513,9
P-1918				
P-1919				481,9

	Азаіндол	Сульфоніл-хлорид	Сполука	визначена МС(ЕСІ) [M+H] ⁺
P-1920				465,9
P-1921				461,9
P-1922				505,9
P-1923				483,1
P-1926				483,9
P-1927				479,9
P-1928				461,9
P-1929				507,9
P-1931				473,1
P-1932				473,1

Приклад 40: Синтез дибутиламіду 4-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-індол-1-карбонової кислоти P-1636

Сполуку P-1636 синтезували у дві Стадії з 1Н-індол-4-карбонової кислоти 611, як це представлено на Схемі 68.

Схема 68



Стадія 1 - Одержання 1-дибутилкарбамоїл-1H-індол-4-карбонової кислоти (612):

До 1H-індол-4-карбонової кислоти (611, 251 мг, 1,56 ммоль) в тетрагідрофурани (3 мл), додавали 2,5М н-бутиллітій в гексані (1,28 мл, 3,19 ммоль) при -78°C. Через 30 хвилин додавали дибутилкарбамілхлорид (657 мг, 3,43 ммоль) і перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш гасилим HCl (водн.) і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, відфільтровували і концентрували. Бажану сполуку виділяли за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі застосовуючи 10% етилацетат в гексані, і одержували тверду речовину білого кольору (612, 88 мг, 18%). $MC(ESI) [M-H]^+ = 315,1$.

Стадія 2 - Одержання дибутиламіду 4-(5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-індол-1-карбонової кислоти (P-1636):

До 1-дибутилкарбамоїл-1H-індол-4-карбонової кислоти (612, 78 мг, 0,25 ммоль) в дихлорметані (2 мл) додавали тіонілхлорид (25 мкл, 0,34 ммоль) і перемішували протягом 1 години, на роторному випаровувачі видаляли рзчинники одержуючи сухий хлорангідрид, який розчиняли в дихлорметані для подальшого використання. Тим часом до 5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-b]піридину (89, 55 мг, 0,28 ммоль, одержаного як описано у Прикладі 17) в дихлорметані (8 мл) додавали трихлориду алюмінію (215 мг, 1,6 ммоль) і перемішували протягом 1 години, далі додавали сухий хлорангідрид в дихлормета-

ні (3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім гасили метанолом і видаляли всі леткі домішки. Бажану сполуку виділяли за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі застосовуючи 10% метанол в дихлорметані одержуючи тверду речовину (P-1636, 11 мг, 9%). $MC(ESI) [M+H]^+ = 494,3$.

Додаткові сполуки одержували за Схемою 68, замінюючи дибутилкарбамілхлорид придатним реагентом на Стадії 1 і необов'язково замінюючи 5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-b]піридин 89 на 5-(6-метоксипіридин-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин (див. Приклад 17) на Стадії 2. За описаною процедурою були одержані наступні сполуки:

[1-(Бутан-1-сульфоніл)-1H-індол-4-іл]-[5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл]-метанон (P-1661),


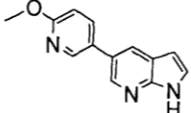
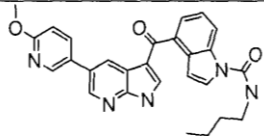
4-(5-Піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-індол-1-карбонової кислоти пентиламід (P-1702),

4-(5-Піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл)-індол-1-карбонової кислоти дипропіламід (P-1722), і

4-[5-(6-Метоксипіридин-3-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-карбоніл]-індол-1-карбонової кислоти бутиламід (P-1827).

У наступній таблиці наведено реагент, який застосовували замість дибутилкарбамілхлориду (колонка 2) і азаіндол (колонка 3), які застосовували для одержання бажаної сполуки (колонка 3). У колонці 1 наведено номер сполуки, а визначену масу - у колонці 5.

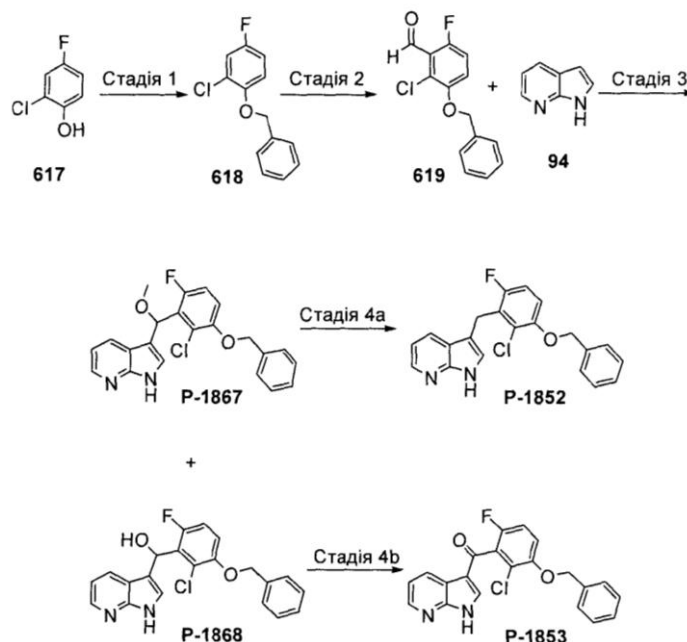
	реагент на Стадії 1	Азаіндол	Сполука	визначена $MC(ESI) [M+H]^+$
P-1661				459,2
P-1702				452,3
P-1722				466,3

	реагент на Стадії 1	Азаіндол	Сполука	визначена МС(ЕІ) [M+H] ⁺
P-1827				468,3

Приклад 41: Синтез 3-(3-бензилокси-2-хлор-6-фторбензил)-1Н-піроло[2,3-б]піридину P-1852, (3-бензилокси-2-хлор-6-фторфеніл)-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанону P-1853 і пов'язаних з ними сполук

Сполуки P-1852 і P-1853 синтезували у чотири Стадії з 2-хлор-4-фторфенолу 617 і 1Н-піроло[2,3-б]піридину 94, як це представлено на Схемі 69.

Схема 69



Стадія 1 - Одержання 1-бензилокси-2-хлор-4-фторбензолу (618):

До розчину 2-хлор-4-фторфенолу (617, 7 г, 0,05 моль) в тетрагідрофурані (100 мл) при кімнатній температурі протягом 15 хвилин в атмосфері азоту додавали гідрід натрію (1,8 г, 95% сухий порошок, 0,071 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До реакційної суміші повільно додавали бензилбромід (10 г, 0,060 моль), потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали у льодяну воду, екстрагували етилацетатом, промивали хлорводневою кислотою (10%), водою, насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом магнію. Після видалення розчинника, залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з елюванням етилацетатом в гексані, одержуючи сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (618, 7,6 г, 60%).

Стадія 2 - Одержання 3-бензилокси-2-хлор-6-фторбензальдегіду (619):

До розчину 1-бензилокси-2-хлор-4-фторбензолу (618, 5,8 г, 0,024 моль) в тетрагідрофурані (100 мл) повільно при -78°C протягом 15 хвилин в атмосфері азоту додавали 2,50 М н-бутиллітій (2,7 мл, 2,50 М в гексані, 0,029 моль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин. До реакційної суміші потім додавали N,N-диметилформамід (4,2 мл, 0,054 моль). Реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і залишали при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали в льодяну воду, екстрагували етилацетатом, промивали хлорводневою кислотою (10%), водою, насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом магнію. Після видалення розчинника, залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з елюванням етилацетатом в гексані, одержуючи сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (619, 2,1 г, 32%). МС(ЕІ) [M+H]⁺ = 265,08.

Стадія 3 - Одержання 3-[(3-бензилокси-2-хлор-6-фторфеніл)-метоксиметил]-1Н-піроло[2,3-б]піридину (P-1852):

b]піридину (P-1867) і (3-бензилокси-2-хлор-6-фторфеніл)-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанолу (P-1868):

Суміш 1H-піроло[2,3-b]піридину (94, 0,5 г, 4 ммоль), 3-бензилокси-2-хлор-6-фторбензальдегіду (619, 1,3 г, 4,9 ммоль) і гідроксиду калію (0,99 г, 18 ммоль) в метанолі (30 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували і залишок розчиняли в етилацетаті і воді. Органічний шар збирали і промивали сольовим розчином. Після видалення розчинника, залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з елююванням етилацетатом в гексані, одержуючи сполуку P-1867 у вигляді твердої речовини білого кольору (1,3 г, 70%, $MS(EI) [M+H]^+ = 397,16$) і сполуку P-1868 у вигляді твердої речовини майже білого кольору (0,2 г, 10, $MS(EI) [M+H]^+ = 383,14$).

Стадія 4a - Одержання 3-(3-бензилокси-2-хлор-6-фторбензил)-1H-піроло[2,3-b]піридину (P-1852):

Суміш 3-[(3-бензилокси-2-хлор-6-фторфеніл)-метоксиметил]-1H-піроло[2,3-b]піридину (P-1867, 0,1 г, 0,2 ммоль), трифтороцтової кислоти (0,6 мл, 8 ммоль) і триетилсилану (0,3 мл, 2 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) кип'ятили протягом 2 годин. Суміш концентрували і залишок розчиняли в етилацетаті. Розчин промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Після видалення розчинника, залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент метанол в дихлорметані, одержуючи сполуку у вигляді твердої речовини майже білого кольору (P-1852, 62 мг, 70%). $MS(EI) [M+H]^+ = 367,16$.

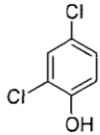
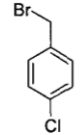
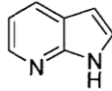
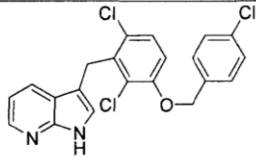
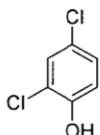
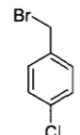
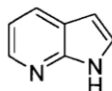
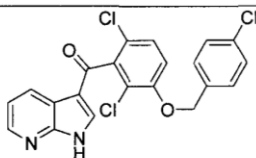
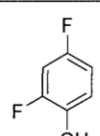
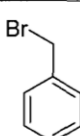
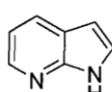
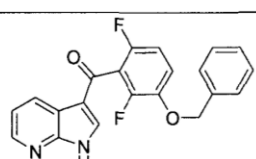
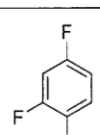
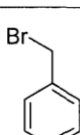
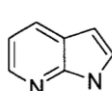
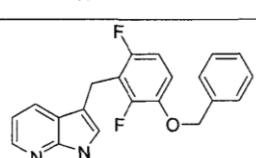
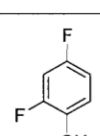
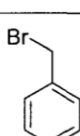
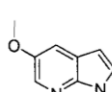
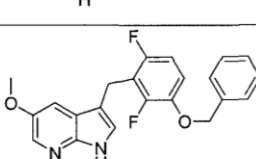
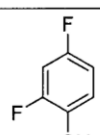
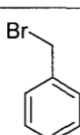
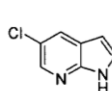
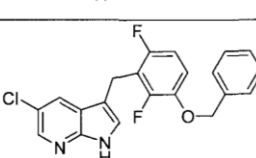
Стадія 4b - Одержання (3-бензилокси-2-хлор-6-фторфеніл)-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанолу (P-1853):

До розчину (3-бензилокси-2-хлор-6-фторфеніл)-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанолу (P-1868, 65 мг, 0,17 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) додавали періодинан Десса-Мартіна (79 мг, 0,19 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили насиченим розчином тіосульфату натрію, екстрагували етилацетатом, промивали розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином і су-

сушили над сульфатом магнію. Після видалення розчинника, залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент метанол в дихлорметані і, одержуючи сполуку у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору (P-1853, 32 мг, 50%). $MS(EI) [M+H]^+ = 381,13$.

Додаткові сполуки одержували за Схемою 69, необов'язково замінюючи 2-хлор-4-фторфенол 617 2,6-дифторфенолом або 2,6-дихлорфенолом, необов'язково замінюючи бензилбромід придатним заміщеним бензилбромідом і необов'язково замінюючи 1H-піроло[2,3-b]піридин 94 придатним заміщеним 1H-піроло[2,3-b]піридином. Азаїндоли купували готовими або одержували як описано у Прикладах 9 або 16. За описаною процедурою були одержані наступні сполуки:

3-[2,6-Дихлор-3-(4-хлорбензилокси)-бензил]-1H-піроло[2,3-b]піридин (P-1768),
[2,6-Дихлор-3-(4-хлорбензилокси)-феніл]-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл) метанон (P-1769),
(3-Бензилокси-2,6-дифторфеніл)-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанон (P-1802),
3-(3-Бензилокси-2,6-дифторбензил)-1H-піроло[2,3-b]піридин (P-1803),
3-(3-Бензилокси-2,6-дифторбензил)-5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин (P-1804),
3-(3-Бензилокси-2,6-дифторбензил)-5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин (P-1824),
(3-Бензилокси-2,6-дифторфеніл)-(5-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанон (P-1825),
3-[(3-Бензилокси-2-хлор-6-фторфеніл)-метоксиметил]-1H-піроло[2,3-b]піридин (P-1867),
(3-Бензилокси-2-хлор-6-фторфеніл)-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанол (P-1868),
[2-Хлор-3-(3-хлорбензилокси)-6-фторфеніл]-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанон (P-1869),
[2-Хлор-3-(4-хлорбензилокси)-6-фторфеніл]-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанон (P-1874),
3-[2,6-Дифтор-3-(піридин-4-ілметокси)-бензил]-1H-піроло[2,3-b]піридин (P-1993), і
3-[3-(4-Хлор-2-фторбензилокси)-2,6-дифторбензил]-1H-піроло[2,3-b]піридин (P-1992).
Фенол, бензилбромід і азаїндол, який застосовували на Стадіях 1, 2 і 3, відповідно, наведені у колонках 2, 3 і 4 наступної таблиці, відповідно, для одержання бажаної сполуки (колонка 5). У колонці 1 наведено номер сполуки, а визначену масу - у колонці 6.

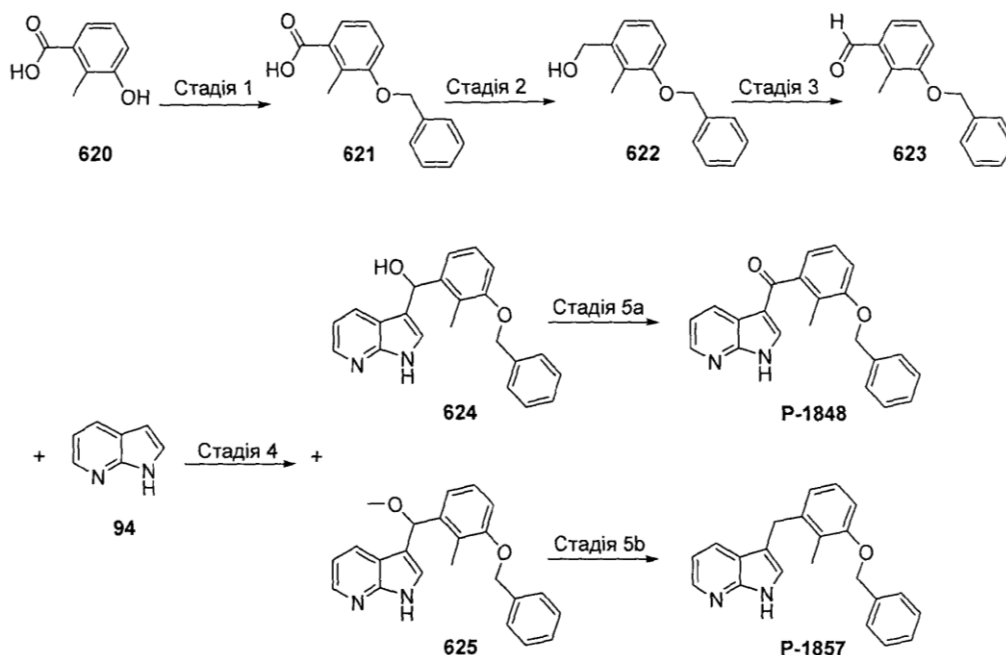
	Фенол	Бензил бромід	Азаіндол	Сполука	визначена MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1768					417,14
P-1769					431,09
P-1802					365,23
P-1803					351,23
P-1804					381,26
P-1824					385,22

	Фенол	Бензил бромід	Азаіндол	Сполука	визначена MS(ESI) [M+H] ⁺
P-1825					399,21
P-1869					415,24
P-1874					415,23
P-1993					352,39
P-1992					403,32

Приклад 42: Синтез (3-бензилокси-2-метилфеніл)-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанону P-1848 і 3-(3-бензилокси-2-метилбензил)-1H-піроло[2,3-b]піридину P-1857

Сполуки P-1848 і P-1857 синтезували у п'ять Стадій з сполуки 620 і 1H-піроло[2,3-b]піридину 94, як це представлено на Схемі 70.

Схема 70



Стадія 1 - Одержання 3-бензилокси-2-метилбензойної кислоти (621):

До розчину 3-гідрокси-2-метилбензойної кислоти (620, 5,0 г, 0,033 моль) в тетрагідрофурани (100 мл) і N,N-диметилформаміді (50 мл), протягом 30 хвилин повільно додавали гідрид натрію (4,4 г у вигляді 60% дисперсії в мінеральному маслі, 0,11 моль) і перемішували при 0°C в атмосфері азоту. Реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури, потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. До реакційної суміші повільно додавали бензилбромід (9 мл, 0,076 моль) і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду, екстрагували етилацетатом, промивали розчином хлориду амонію і гідроксиду амонію (4:1), насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом магнію. Після видалення розчинника, залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з елюванням етилацетатом в гексані, одержуючи сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (621,5,8 г, 73%).

Стадія 2 - Одержання (3-бензилокси-2-метилфеніл)-метанолу (622):

До розчину 3-бензилокси-2-метилбензойної кислоти (621, 3,0 г, 0,012 моль) в тетрагідрофурани (100 мл), при 0°C протягом 5 хвилин краплями додавали алюмогідрид літію (25 мл, 1M розчин в тетрагідрофурани, 0,025 моль). Реакційну суміш потім перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом ночі. Потім додавали сульфат натрію декагідрат (20,0 г, 0,062 моль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Тверду речовину білого кольору збирали фільтруванням. Тверду сполуку дали промивали сумішшю гексан і дихлорметан (9:1) і сушили у високому вакуумі (622,2,8 г, 91%).

Стадія 3 - Одержання 3-бензилокси-2-метилбензальдегіду (623):

До розчину (3-бензилокси-2-метилфеніл)-метанолу (622, 627 мг, 2,75 ммоль) в тетрагідрофурани (60 мл) при 0°C додавали періодинан Десса-Мартіна (2,9 г, 6,87 ммоль). Одержану суміш перемішували при 0°C протягом 50 хвилин. Реакційну суміш гасили насиченим розчином тіосульфату натрію, екстрагували етилацетатом, промивали розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом магнію. Після видалення розчинника, залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з елюванням етилацетатом в гексані, одержуючи сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (623, 0,55 г, 84%).

Стадія 4 - Одержання (3-бензилокси-2-метилфеніл)-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанолу (624) і 3-[(3-бензилокси-2-метилфеніл)-метоксиметил]-1H-піроло[2,3-b]піридину (625):

Суміш 1H-піроло[2,3-b]піридину (94, 0,33 г, 2,8 ммоль), 3-бензилокси-2-метилбензальдегіду (623, 0,55 г, 2,4 ммоль) і гідроксиду калію (0,39 г, 6,1 ммоль) в метанолі (40 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин. Реакційну суміш виливали у воду і потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар збирали, промивали сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Після видалення розчинника, залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з елюванням етилацетатом в гексані, одержуючи сполуку 624 у вигляді твердої речовини майже білого кольору (330 мг, 39%, MC(ECl) [M+H]⁺ = 345,29 і сполуку 625 у вигляді твердої речовини білого кольору (24 мг, 3%, MC(ECl) [M+H]⁺ = 359,30).

Стадія 5а - Одержання 3-(3-бензилокси-2-метилфеніл)-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанолу (Р-1848):

До розчину (3-бензилокси-2-метилфеніл)-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанолу (624, 0,12 г, 0,35 ммоль) в тетрагідрофурані (15 мл) при 0°C додавали періодинан Десса-Мартіна (0,37 г, 0,89 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 50 хвилин, потім гасили насиченим розчином тіосульфату натрію, екстрагували етилацетатом, промивали розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом магнію. Після видалення розчинника, залишок промивали сумішшю діетиловий етер - гексани (1:1), одержуючи сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору (Р-1848, 108 мг, 90%). МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 343,22$.

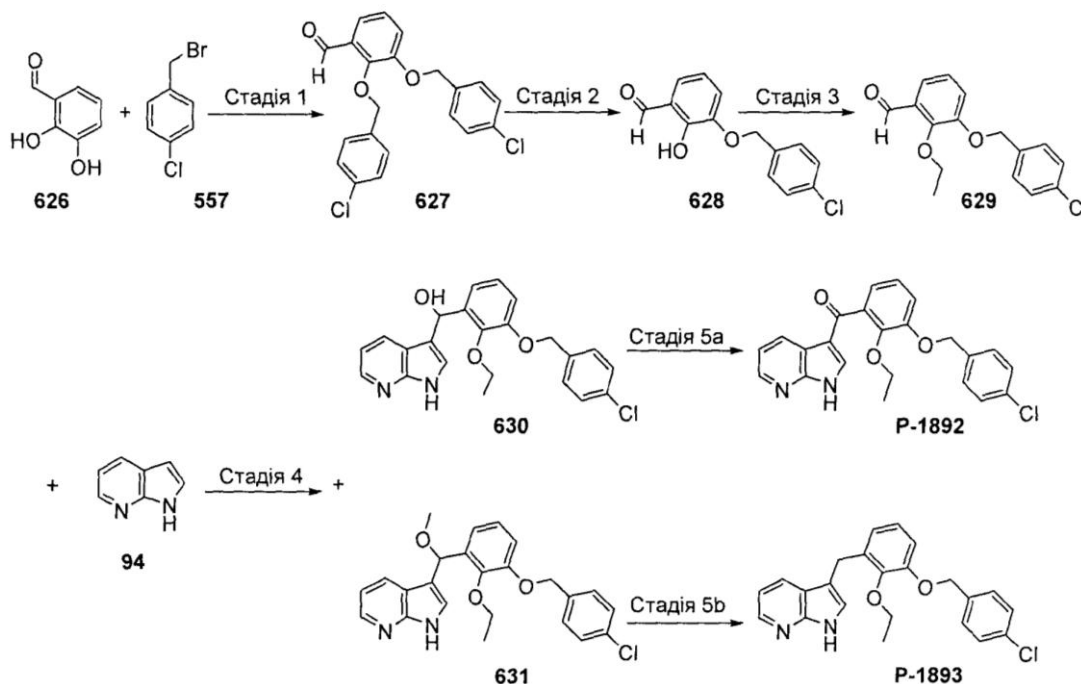
Стадія 5b - Одержання 3-(3-бензилокси-2-метилбензил)-1Н-піроло[2,3-б]піридину (Р-1857):

Суміш 3-[(3-бензилокси-2-метилфеніл)-метоксиметил]-1Н-піроло[2,3-б]піридину (625, 24 мг, 0,067 ммоль), трифтороцтової кислоти (1 мл, 13 ммоль) і триетилсилану (2 мл, 12,5 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) кип'ятили протягом 4 годин. Суміш концентрували і залишок розчиняли в етилацетаті. Розчин промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Після видалення розчинника, залишок промивали сумішшю діетиловий етер - гексани (1:1), одержуючи сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору (Р-1857, 17 мг, 75%). МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 329,24$.

Приклад 43: Синтез [3-(4-хлорбензилокси)-2-етоксифеніл]-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанолу Р-1892 і 3-[3-(4-хлорбензилокси)-2-етоксифеніл]-1Н-піроло[2,3-б]піридину Р-1893

Сполуки Р-1892 і Р-1893 синтезували з п'ятьох стадій з сполук 626, 557 і 1Н-піроло[2,3-б]піридину 94, як це представлено на Схемі 71.

Схема 71



Стадія 1 - Одержання 2,3-біс-(4-хлорбензилокси)-бензальдегіду (627):

До розчину 2,3-дигідроксибензальдегіду (626, 2,0 г, 14,5 ммоль) в тетрагідрофурані (100 мл) додавали гідрид натрію (0,52 г, 13,0 ммоль) при 0°C в атмосфері азоту. Реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До реакційної суміші потім додавали 4-хлорбензилбромід (557, 2,7 г, 13,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом ночі. До реакційної суміші додавали N,N-диметилформамід (50 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш виливали в льодяну воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар збирали, промивали сольовим роз-

чином і сушили над сульфатом магнію. Після видалення розчинника, залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з елюванням етилацетатом в гексані, одержуючи сполуку у вигляді твердої речовини майже білого кольору (627, 2,3 г, 46%).

Стадія 2 - Одержання 3-(4-хлорбензилокси)-2-гідроксибензальдегіду (628):

До магнію (0,098 г, стружка, 4,0 ммоль) в суміші безводного ефіру (20 мл) і бензолу (20 мл) при 0°C краплями додавали бром (0,10 мл, 2,0 ммоль). Після початку реакції суміш перемішували до завершення додавання бром. Прибирали льодяну баню і нагрівали реакційну суміш до майже повного знебарвлення. Після охолодження реакційну суміш при кімнатній температурі при інтенсивному перемішуванні повільно додавали

до розчину 2, 3-біс-(4-хлорбензилокси)-бензальдегіду (627, 0,78 г, 2,0 ммоль) в бензолі (60 мл). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім кип'ятили протягом 36 годин. Далі реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, осад збирали фільтруванням і промивали бензолом, потім кип'ятили у хлорводневій кислоті (100 мл, 1,0 М) протягом 30 хвилин. Після охолодження, розчин екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали сольовим розчином і сушили над сульфатом магнію. Майже тверду речовину білого кольору одержували після видалення розчинника (628, 0,32 мг, 60%). $MC(ESI) [M+H]^+ = 261,25$.

Стадія 3 - Одержання 3-(4-хлорбензилокси)-2-етоксибензальдегіду (629):

До суміші 3-(4-хлорбензилокси)-2-гідроксибензальдегіду (110 мг, 0,42 ммоль), карбонату калію (150 мг, 1,1 ммоль) в ацетонітрилі (8 мл) при кімнатній температурі додавали йодетан (0,2 мл, 2,5 ммоль). Суміш перемішували при 98°C протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали у розчин насиченого хлориду амонію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар збирали, промивали сольовим розчином і сушили над сульфатом магнію. Після видалення розчинника, одержували тверду речовину світло-жовтого кольору (629, 116 мг, 95%).

Стадія 4 - Одержання 3-(4-хлорбензилокси)-2-етоксифеніл]-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанолу (630) і 3-[[3-(4-хлорбензилокси)-2-етоксифеніл]-метоксиметил]-1H-піроло[2,3-b]піридину (631):

Суміш 1H-піроло[2,3-b]піридину (94, 26 мг, 0,22 ммоль), 3-(4-хлорбензилокси)-2-етоксибензальдегіду (629, 54 мг, 0,19 ммоль) і гідроксиду калію (30 мг, 0,46 ммоль) в метанолі (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 днів. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар збирали, промивали сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Після видалення розчинника, залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з елюванням етилацетатом в гексані, одержуючи сполуку 630 у

вигляді твердої речовини майже білого кольору (20 мг, 26%, $MC(ESI) [M+H]^+ = 409,32$) і сполуку 631 у вигляді твердої речовини майже білого кольору (44 мг, 56%, $MC(ESI) [M+H]^+ = 423,33$).

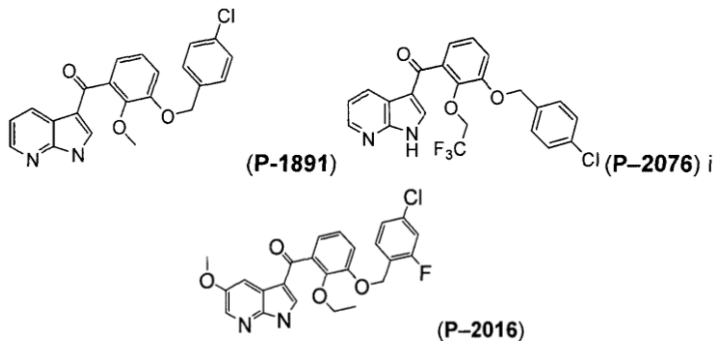
Стадія 5a - Одержання 3-(4-хлорбензилокси)-2-етоксифеніл]-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанолу (P-1892):

До розчину 3-(4-хлорбензилокси)-2-етоксифеніл]-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанолу (630, 20 мг, 0,05 ммоль) в тетрагідрофурані (8 мл) додавали періодинан Десса-Мартіна (52 мг, 0,12 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 50 хвилин. Реакційну суміш гасили насиченим розчином тіосульфату натрію, екстрагували етилацетатом, промивали розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом магнію. Після видалення розчинника, залишок промивали сумішшю діетиловий етер - гексани (1:1), одержуючи сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору (P-1892, 15 мг, 75%). $MC(ESI) [M+H]^+ = 407,38$.

Стадія 5b - Одержання 3-[[3-(4-хлорбензилокси)-2-етоксифеніл]-1H-піроло[2,3-b]піридину (P-1893):

Суміш 3-[[3-(4-хлорбензилокси)-2-етоксифеніл]-метоксиметил]-1H-піроло[2,3-b]піридину (631, 44 мг, 0,1 ммоль), трифтороцтової кислоти (1 мл, 13 ммоль) і триетилсилану (2 мл, 12,5 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) кип'ятили протягом 4 годин. Суміш концентрували і залишок розчиняли в етилацетаті. Розчин промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Після видалення розчинника, залишок промивали сумішшю діетиловий етер - гексани (1:1), одержуючи сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору (P-1893, 40 мг, 98%). $MC(ESI) [M+H]^+ = 393,39$.

[3-(4-Хлорбензилокси)-2-метоксифеніл]-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанон (P-1891), [3-(4-хлорбензилокси)-2-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанон (P-2076) і [3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-етоксифеніл]-(5-метокси-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанон (P-2016)



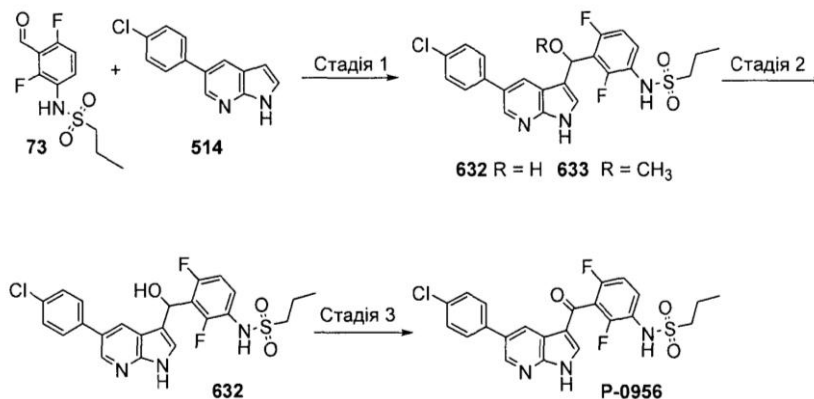
одержували за Схемою 71, на Стадії 3 замінюючи йодетан йодметаном з одержанням P-1891, або замінюючи йодетан 2-йод-1,1,1-трифторетаном на Стадії 3, одержуючи P-2076, або замінюючи 4-хлорбензилбромід 557 на 4-

хлор-2-фторбензилбромід на Стадії 1 і 7-азаіндол 94 на 5-метокси-7-азаіндол на Стадії 4 з одержанням P-2016. $MC(ESI) [M+H]^+ = 393,4$ (P-1891), 461,08 (P-2076) і 455,2 (P-2016).

Приклад 44. Синтез {3-[5-(4-хлорфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл]-2,4-дифторфеніл}-аміду пропан-1-сульфонової кислоти Р-0956

Сполуку Р-0956 синтезували у три Стадії з 5-(4-хлорфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридином 514 і (2,4-дифтор-3-формілфеніл)-аміду пропан-1-сульфонової кислоти 73, як це представлено на Схемі 72.

Схема 72



Стадія 1 - Одержання (3-{[5-(4-хлорфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл]-гідроксиметил}-2,4-дифторфеніл)-аміду пропан-1-сульфонової кислоти (632) і (3-{[5-(4-хлорфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл]-метоксиметил}-2,4-дифторфеніл)-аміду пропан-1-сульфонової кислоти (633):

До суспензії 5-(4-хлорфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридином (514, 64,9 г, 158 ммоль, одержаного як описано у Прикладі 17) і (2,4-дифтор-3-формілфеніл)-аміду пропан-1-сульфонової кислоти (73, 90,4 г, 191 ммоль, одержаного як описано у Прикладі 7) в метанолі на водяній бані додавали гідроксид калію (128,8 г, 1,28 М). Реакційну суміш перемішували 72 годин при кімнатній температурі і потім доводили до pH 7 4N хлорводневою кислотою. Одержану суміш випаровували у вакуумі для видалення метанолу і екстрагували тричі етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і випаровували у вакуумі одержуючи неочищену олієподібну речовину. Одержану олієподібну речовину розтирали з сумішшю МТБЕ/гептан 3:1 одержуючи суміш твердих речовин 632 і 633 у співвідношенні 1:3, яку далі застосовували на наступній Стадії.

Стадія 2 - Одержання (3-{[5-(4-хлорфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл]-гідроксиметил}-2,4-дифторфеніл)-аміду пропан-1-сульфонової кислоти (632):

До розчину 632 і 633 (приблизно 315 ммоль) в оцтовій кислоті додавали 48% бромводневу кислоту (кінцева концентрація 8%). Одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і потім випаровували у вакуумі. Неочищений залишок збирали рівними об'ємами

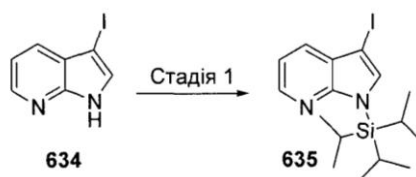
етилацетату і води і доводили до pH 7 твердим карбонатом калію. Шари розділяли і водний шар екстрагували двічі етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і випаровували у вакуумі з одержанням 632 у вигляді в'язкої олієподібної рідини, яку далі застосовували на наступній Стадії.

Стадія 3 - Одержання (3-{[5-(4-хлорфеніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-карбоніл]-2,4-дифторфеніл}-аміду пропан-1-сульфонової кислоти (Р-0956):

До розчину 632 (приблизно 386 ммоль) в 1,4-діоксані додавали 2,3-дихлор-5,6-диціанобензохінон (83,8 г, 502 ммоль) потім воду (кінцева концентрація 4,8%). Одержану суміш перемішували 2 години при кімнатній температурі і потім гасили додаванням насиченого розчину бікарбонату натрію. Суміш випаровували у вакуумі для видалення 1,4-діоксану і екстрагували тричі етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і випаровували у вакуумі з одержанням неочищеного твердого залишку, який очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметан/метанол/гідроксид амонію 94:5:1 з одержанням Р-0956 (приблизно 50% вихід за 3 Стадії) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Приклад 45: Синтез 3-йод-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридином 635
3-Йод-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин 635 синтезували в одну Стадію з 3-Йод-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин 634, як це представлено на Схемі 73.

Схема 73



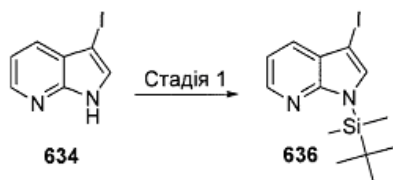
Стадія 1 - Одержання 3-йод-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридину (635):

3-Йод-1Н-піроло[2,3-б]піридин 634 (2,00 г, 8,20 ммоль) розчиняли в N,N-диметилформаміді (50 мл). Додавали гідрид натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі, 390 мг, 9,8 ммоль). Через 20 хвилин краплями додавали триізопропілсилілхлорид (1,74 мл, 8,20 ммоль). Через 1,5 годин реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим сольовим розчином. Органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Очищенням за допомогою хроматографії на силікагелі, з градієнтом 0-25% етилацетат/гексан одержували сполуку 635 у вигляді твердої речовини білого кольору (3,224 г, 98,2%). Дані ^1H -ЯМР підтверджували одержання бажаної сполуки.

Приклад 46: Синтез 1-(трет-бутилдиметилсиланіл)-3-йод-1Н-піроло[2,3-б]піридину 636

1-(трет-Бутилдиметилсиланіл)-3-йод-1Н-піроло[2,3-б]піридин 636 синтезували в одну Стадію з 3-йод-1Н-піроло[2,3-б]піридин 634, як це представлено на Схемі 74.

Схема 74



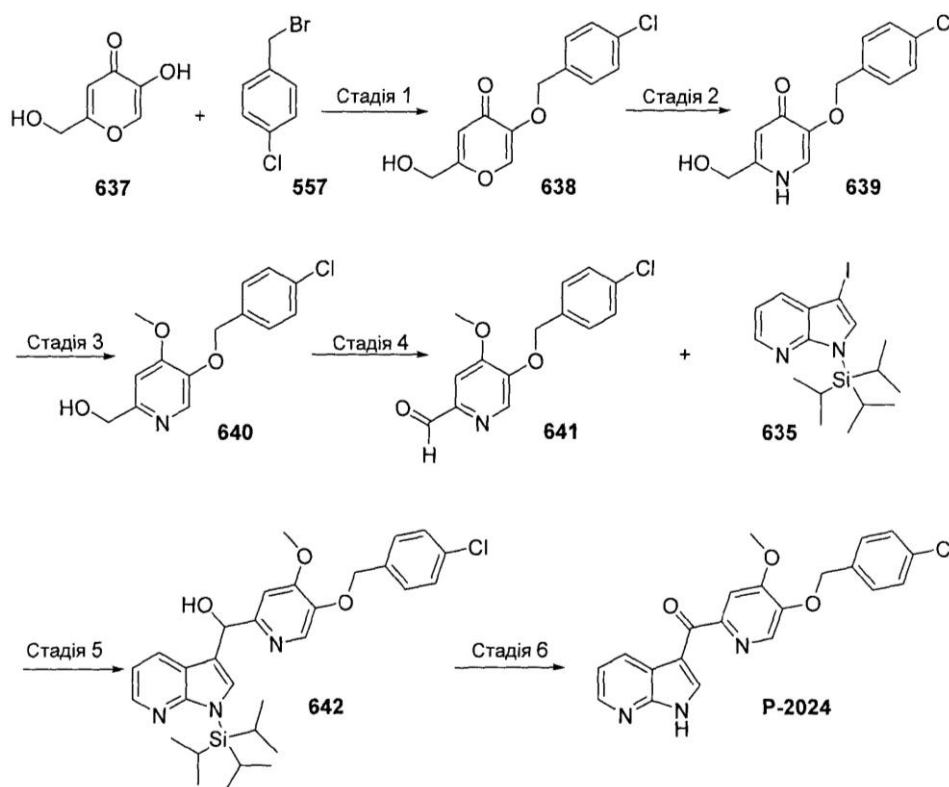
Стадія 1 - Одержання 1-(трет-бутилдиметилсиланіл)-3-йод-1Н-піроло[2,3-б]піридину (636):

3-Йод-1Н-піроло[2,3-б]піридин 634 (1,11 г, 4,6 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (120 мл). Додавали гідрид натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі, 0,13 г, 5,5 ммоль), далі - трет-бутилдиметилсилілхлорид (0,85 г, 5,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 30% етилацетат в гексані, і одержували сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (636, 100 мг, 15%).

Приклад 47: Синтез [5-(4-хлорбензилокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанону Р-2024

[5-(4-Хлорбензилокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанон Р-2024 синтезували за шість Стадій з койевої кислоти, 3 і 3-йод-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридину, 2, як це представлено на Схемі 75.

Схема 75



Стадія 1 - Одержання 5-(4-хлорбензилокси)-2-гідроксиметилпіран-4-ону (638):

Койєву кислоту (637, 5,00 г, 35,2 ммоль) і 4-хлорбензилбромід (557, 7,95 г, 38,7 ммоль) суспендували в метанолі (40 мл) у запаяній трубці об'ємом 80 мл. Додавали водний розчин гідроксиду натрію (12 М, 2,93 мл). Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом ночі. Одержану суспензію концентрували. Додавали воду, суміш відфільтровували і промивали водою одержуючи твердий осад коричневого кольору. Промиванням на фільтрі мінімальною кількістю метанолу позбавлялися від коричневого забарвлення. Виділяли тверду речовину білого кольору (638, 7,58 г, 80%). Дані $^1\text{H-NMR}$ підтверджували одержання бажаної сполуки.

Стадія 2 - Одержання 5-(4-хлорбензилокси)-2-гідроксиметил-1Н-піридин-4-ону (639):

5-(4-Хлорбензилокси)-2-гідроксиметилпіран-4-он (638, 8,00 г, 3,00 ммоль) суспендували в гідроксиді амонію (200 мл) у запаяній трубці об'ємом 80 мл. Реакційну суміш нагрівали при 90°C протягом ночі. Після охолодження реакційну суміш доводили до рН 10 6N HCl одержуючи твердий залишок бежевого кольору, який збирали фільтруванням (639, 7,8 г, 98%).

Стадія 3 - Одержання [5-(4-хлорбензилокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанолу (640):

5-(4-Хлорбензилокси)-2-гідроксиметил-1Н-піридин-4-он (639, 1,06 г, 3,99 ммоль) розчиняли в метанолі (8,5 мл) і N,N-диметилформаміді (46 мл). Триметилсилілдiazометан в гексані (2 М, 3,99 мл) додавали. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім

додаткові триметилсилілдiazометан в гексані (2 М, 3,99 мл) додавали. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Суміш абсорбували на силікагелі і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі сумішшю метанол:дихлорметан, одержуючи бажану сполуку (640, 798 мг, 72%). $\text{MC}(\text{ESI}) [\text{M}+\text{H}]^+ = 280,4, 282,4$.

Стадія 4 - Одержання 5-(4-хлорбензилокси)-4-метоксипіридин-2-карбальдегіду (641):

[5-(4-Хлорбензилокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-метанол (640, 480 мг, 1,7 ммоль) розчиняли у диметилсульфоксиді (26 мл) і додавали періодинан Десса-Мартіна (909 мг, 2,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували при високому вакуумі і потім виливали у розчин NaHCO_3 і $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над безводним сульфатом магнію і відфільтровували. Фільтрат абсорбували на силікагелі і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з елюванням сумішшю етилацетаттесани, одержуючи бажану сполуку у вигляді порошку білого кольору (641, 343 мг, 72%).

Стадія 5 - Одержання [5-(4-хлорбензилокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-(1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанолу (642):

3-Йод-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридин (635, 180 мг, 0,450 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурани (2,5 мл) і реакційну суміш охолоджували до -20°C в атмосфері азоту. Додавали ізопропілмагнійхлорид в тетрагідрофурани (2 М, 0,243 мл). Реакційну суміш перемішували протя-

гом 1 години, при чому температура піднімалась до 0°C. Реакційну суміш охолоджували до -20°C і додавали

5-(4-хлорбензилокси)-4-метоксипіридин-2-карбальдегід (641, 80,0 мг, 0,288 ммоль) в тетрагідрофурани (0,75 мл). Реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш гасили метанолом і абсорбували на силікагелі, потім очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з елюванням сумішшю метанол:дихлорметан, одержуючи бажаний продукт, (642, 94 мг, 59%). Дані ¹H-ЯМР підтверджували одержання бажаної сполуки. МС(ЕІ) [М+Н⁺]⁺ = 552,4, 554,4, 555,4.

Стадія 6 - Одержання [5-(4-хлорбензилокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанолу (Р-2024):

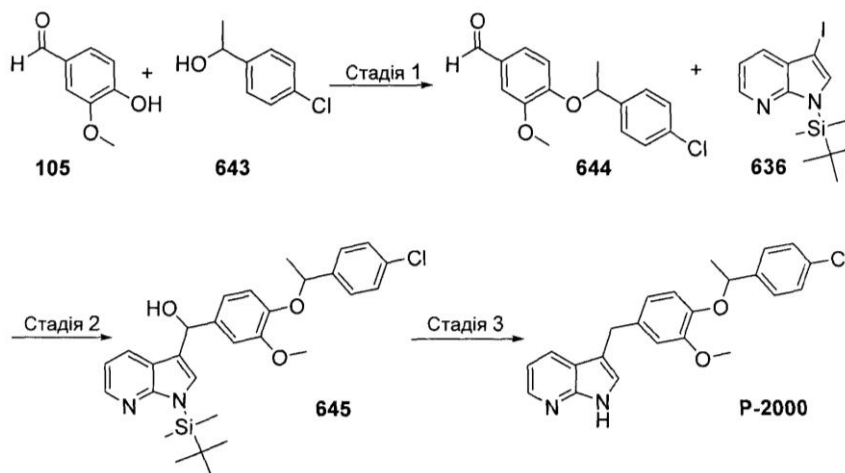
[5-(4-Хлорбензилокси)-4-метоксипіридин-2-іл]-(1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанол (642, 60,0 мг, 0,11 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурани (2 мл). До реакцій-

ної суміші додавали періодинан Десса-Мартіна (55,3 мг, 0,13 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш екстрагували етилацетатом і насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічні шари сушили над безводним сульфатом магнію, відфільтровували і фільтрат абсорбували на силікагелі і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з елюванням сумішшю метанол:дихлорметан, одержуючи бажану сполуку (Р-2024, 10,7 мг, 25%). Дані ¹H-ЯМР підтверджували одержання бажаної сполуки. МС(ЕІ) [М+Н⁺]⁺ = 394,1, 396,1.

Приклад 48: Синтез 3-4-[1-(4-хлорфеніл)-етокси]-3-метоксибензил-1Н-піроло[2,3-б]піридину Р-2000

3-4-[1-(4-Хлорфеніл)-етокси]-3-метоксибензил-1Н-піроло[2,3-б]піридин Р-2000 синтезували у три Стадії з ваніліну 105, 4-хлорфенілметилкарбінолу 643 і 1-(трет-бутилдиметилсиланіл)-3-йод-1Н-піроло[2,3-б]піридину 636, як це представлено на Схемі 76.

Схема 76



Стадія 1 - Одержання 4-[1-(4-хлорфеніл)-етокси]-3-метоксибензальдегіду (644):

4-Хлорфенілметилкарбінол (643, 0,668 мл, 6,57 ммоль) в атмосфері азоту при 0°C розчиняли в тетрагідрофурани (60 мл). До реакційної суміші додавали 4-гідрокси-3-метоксибензальдегід (105, 1,00 г, 6,57 ммоль) і трифенілфосфін (2,07 г, 7,89 ммоль), потім протягом 10 хвилин діізопропілазодикарбоксилат (1,55 мл, 7,89 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Суміш абсорбували на силікагелі і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, з елюванням сумішшю етилацетат:гексани, одержуючи бажану сполуку, (644, 1,14 г, 60%). Дані ¹H-ЯМР підтверджували одержання бажаної сполуки.

Стадія 2 - Одержання [1-(трет-бутилдиметилсиланіл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл]-4-[1-(4-хлорфеніл)-етокси]-3-метоксифенілметанол (645):

1-(трет-Бутилдиметилсиланіл)-3-йод-1Н-піроло[2,3-б]піридин (636, 647,0 мг, 1,81 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурани (10 мл) при -20°C в атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали

ізопропілмагнійхлорид в тетрагідрофурани (2,0 М, 0,98 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, при чому температура піднімалась до 0°C. Реакційну суміш охолоджували до -20°C і додавали

4-[1-(4-хлорфеніл)-етокси]-3-метоксибензальдегід (644, 420 мг, 1,4 ммоль) в тетрагідрофурани (3 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин, при чому температура піднімалась до 10°C. Реакційну суміш гасили метанолом і абсорбували на силікагелі, потім очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, з елюванням сумішшю етилацетат:гексани, одержуючи бажану сполуку, (645, 463 мг, 61%). Дані ¹H-ЯМР підтверджували одержання бажаної сполуки.

Стадія 2 - Одержання 3-4-[1-(4-хлорфеніл)-етокси]-3-метоксибензил-1Н-піроло[2,3-б]піридину (Р-2000):

[1-(трет-Бутилдиметилсиланіл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл]-4-[1-(4-хлорфеніл)-етокси]-3-метоксифенілметанол (645, 0,2 г, 0,382 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (5 мл). Додавали трифтороцтову кислоту (0,138 мл) і перемішували

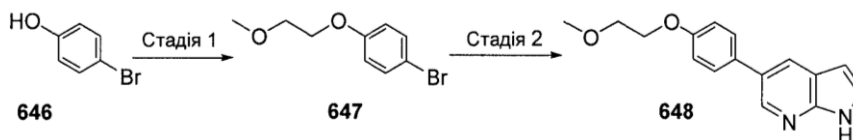
протягом 5 хвилин. Додавали триетилсилан (0,285 мл) і реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували, потім повторно розчиняли в етилацетаті, абсорбували на силікагелі і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, з елюванням сумішшю етилацетат.гексани, одержуючи бажану сполуку (P-2000, 57 мг, 38%). Дані ¹H-ЯМР підт-

верджували одержання бажаної сполуки. МС(ЕІ): [M+H]⁺ = 393,3, 395,3.

Приклад 49: Синтез 5-[4-(2-метоксиетокси)-феніл]-1H-піроло[2,3-b]піридину 648

5-[4-(2-Метоксиетокси)-феніл]-1H-піроло[2,3-b]піридин 648 синтезували у дві Стадії з 4-бромфенолу 646, як це представлено на Схемі 77.

Схема 77



Стадія 1 - Одержання 1-бром-4-(2-метоксиетокси)-бензолу (647):

До розчину 4-бромфенолу (646, 5,0 г, 28,9 ммоль) в диметилформаміді (15 мл) додавали карбонат калію (4,40 г, 31,8 ммоль) і 1-бром-2-метоксиетан (5,00 г, 36,0 ммоль) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували при зниженому тиску. Залишок суспендували в етилацетаті (50 мл) і відфільтровували. Фільтрат промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, сушили над сульфатом магнію і відфільтровували. За допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-10% етилацетат в гексанах) одержували бажану сполуку у вигляді безбарвної олієподібної речовини (647, 3,2 г, 48%).

Стадія 2 - Одержання 5-[4-(2-метоксиетокси)-феніл]-1H-піроло[2,3-b]піридину (648):

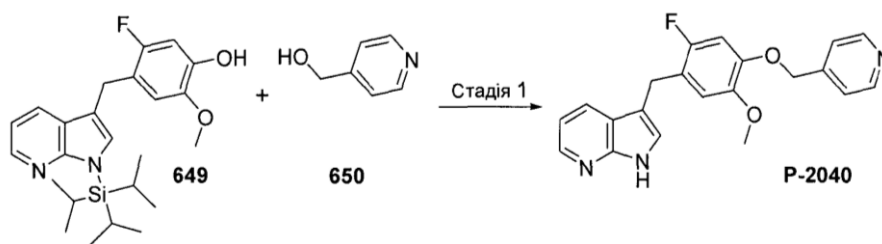
До розчину 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридину (1,1 г, 4,3 ммоль) в тетрагідрофурани (40 мл) додавали 1-бром-4-(2-метоксиетокси)-

бензол (647, 1,50 г, 6,49 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,25 г, 0,21 ммоль). Реакційну суміш перемішували з розчином карбонату калію (10 мл, 1 М) і кип'ятили протягом ночі. Двофазну реакційну суміш розводили етилацетатом (50 мл) і насиченим розчином карбонату натрію (20 мл). Органічний шар відділяли, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (50-100% етилацетат в гексанах) з одержанням бажаної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (648, 782 мг, 67%). МС(ЕІ) [M+H]⁺ = 267,4.

Приклад 50: Синтез 3-[2-фтор-5-метокси-4-(піридин-4-ілметокси)-бензил]-1H-піроло[2,3-b]піридину P-2040 і пов'язаних з ним сполук.

Сполуку P-2040 синтезували в одну Стадію з 5-фтор-2-метокси-4-(1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-фенолу 649 і піридин-4-ілметанолу 650, як це представлено на Схемі 78.

Схема 78



Стадія 1 - Одержання 3-[2-фтор-5-метокси-4-(піридин-4-ілметокси)-бензил]-1H-піроло[2,3-b]піридину (P-2040):

5-Фтор-2-метокси-4-(1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-фенол (649, 10 мг, 0,024 ммоль, одержаний як описано у Прикладі 57) додавали до піридин-4-ілметанолу (650, 3,2 мг, 0,029 ммоль) у посуді об'ємом 4 мл і розчиняли в сухому тетрагідрофурани (200 мкл). Додавали трифенілфосфін (7,7 мг) і розчин струшували до гомогенізації. Суміш охолоджували до температури нижчої 0°C на бані з рідким азотом і додавали розчин діізопропілазодикарбоксилату (50 мкл розчину 20 мг/50 мкл у ТГФ). Реакційну суміш залишали нагріватись до кімнат-

ної температури. Через 2 годин, розчинник видаляли при зниженому тиску. Неочищений матеріал розчиняли у диметилсульфоксиді (300 мкл) і додавали фторид калію (10 мг, 0,18 ммоль). Суміш обережно нагрівали і залишали реагувати протягом ночі при кімнатній температурі. Посуду центрифугували і розчин в ДМСО очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою застосовуючи колонку YMC-Pack ODS-A C-18 (50 мм × 10 мм ВД) і, використовуючи як елюент воду з 0,1% ТФО і градієнт 15%-80% ацетонітрилу з 0,1% ТФО протягом 8 хвилин при швидкості потоку 6 мл/хв., одержуючи бажану сполуку (P-2040, 4,4 мг, 50%). МС(ЕІ) [M+H]⁺ = 364,3.

Додаткові сполуки одержували за Схемою 78, замінюючи піридин-4-ілметанол 650 придатним спиртом. За описаною процедурою були одержані наступні сполуки:

3-[2-Фтор-5-метокси-4-(2-морфолін-4-ілетокси)-бензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (P-2037),

3-[2-Фтор-5-метокси-4-(піридин-3-ілметокси)-бензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (P-2038),

3-[2-Фтор-5-метокси-4-(6-метилпіридин-2-ілметокси)-бензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (P-2039),

3-[2-Фтор-5-метокси-4-(піридин-2-ілметокси)-бензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (P-2041),

3-[2-Фтор-4-(2-фтор-4-трифторметилбензилокси)-5-метоксибензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (P-2042),

3-[4-(4-Хлор-2-фторбензилокси)-2-фтор-5-метоксибензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (P-1973),

3-[4-(2,4-Диметилтіазол-5-ілметокси)-2-фтор-5-метоксибензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (P-2043),

3-[4-(2,5-Диметил-2Н-піразол-3-ілметокси)-2-фтор-5-метоксибензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (P-2044),

3-[2-Фтор-5-метокси-4-(3-морфолін-4-ілпрокси)-бензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (P-2045),

1-{2-[5-Фтор-2-метокси-4-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-фенокс]-етил}-піролідін-2-он (P-2046),

3-[2-Фтор-4-(2-фторбензилокси)-5-метоксибензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (P-2047),

3-[2-Фтор-5-метокси-4-(3-метилпіридин-4-ілметокси)-бензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (P-2048),

3-[2-Фтор-5-метокси-4-(6-трифторметилпіридин-3-ілметокси)-бензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (P-2049),

3-[4-(2,4-Дихлорбензилокси)-2-фтор-5-метоксибензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (P-2050),

3-[2-Фтор-4-(4-імідазол-1-ілбензилокси)-5-метоксибензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (P-2051),

3-[4-(2,4-Дифторбензилокси)-2-фтор-5-метоксибензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (P-2052),

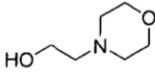
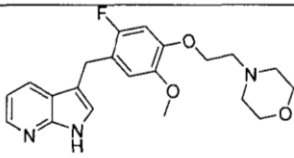
3-[2-Фтор-4-[1-(2-фторфеніл)-етокси]-5-метоксибензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (P-2053),

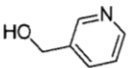
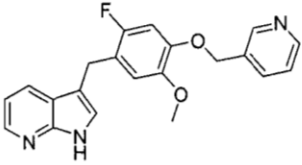
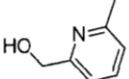
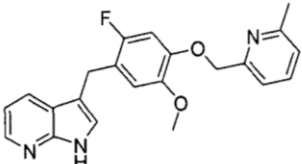
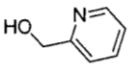
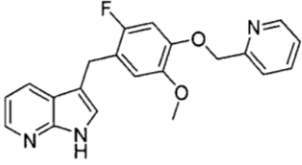
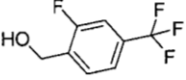
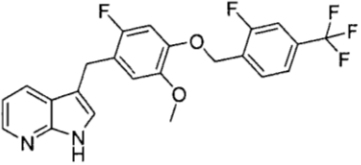
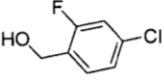
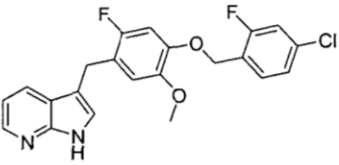
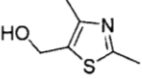
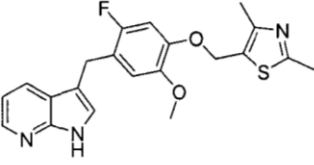
3-[4-(3-Циклопентилпрокси)-2-фтор-5-метоксибензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (P-2054),

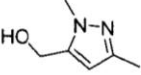
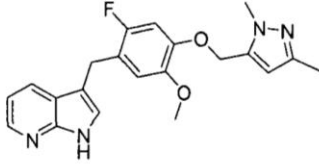
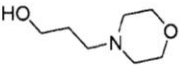
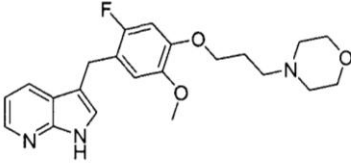
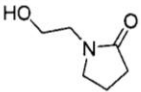
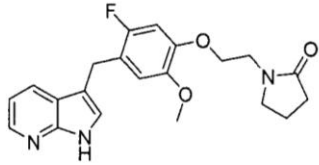
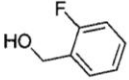
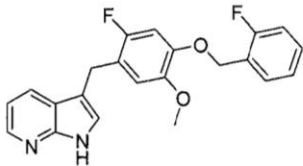
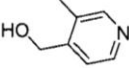
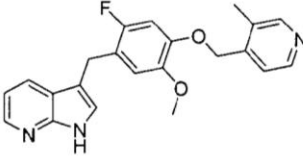
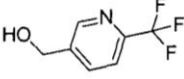
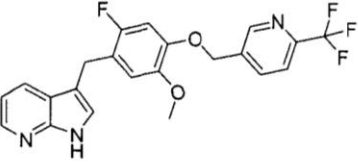
3-[4-(1,5-Диметил-1Н-піразол-3-ілметокси)-2-фтор-5-метоксибензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (P-2055), i

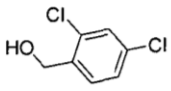
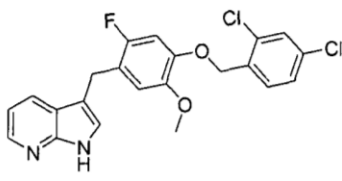
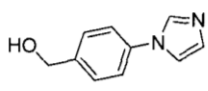
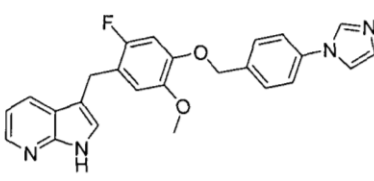
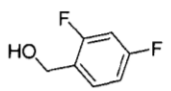
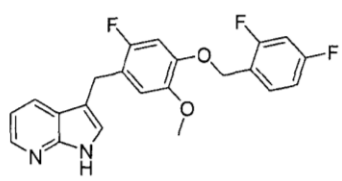
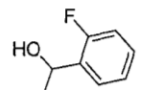
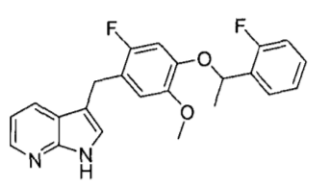
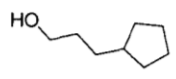
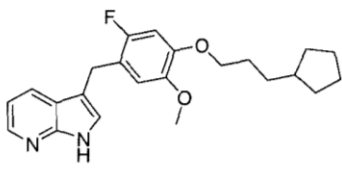
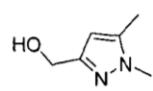
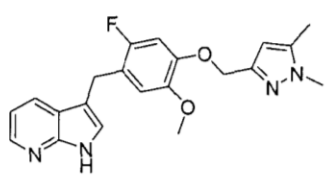
3-[4-(2-Циклопентилетокси)-2-фтор-5-метоксибензил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин (P-2056).

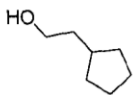
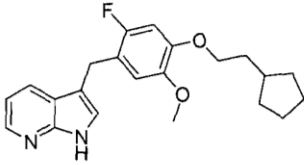
У наступній таблиці наведено спирт (колонка 2), який застосовували у Схемі 78 для одержання сполуки (колонка 4). У колонці 1 наведено номер сполуки, а в колонці 4 - визначену масу.

	Спирт	Сполука	визначена МС(ESI) [M+H] ⁺
P-2037			386,3

	Спирт	Сполука	визначена МС(ЕСІ) [M+H ⁺] ⁺
P-2038			364,3
P-2039			378,3
P-2041			364,3
P-2042			448,7
P-1973			415,1
P-2043			397,9

	Спирт	Сполука	визначена МС(ЕСІ) [M+H] ⁺
P-2044			381,1
P-2045			400,3
P-2046			384,3
P-2047			381,1
P-2048			378,3
P-2049			432,3

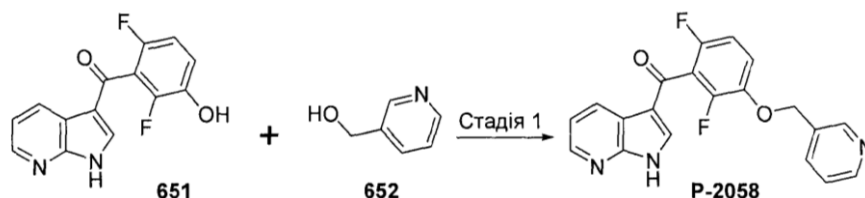
	Спирт	Сполука	визначена МС(ЕСІ) [M+H] ⁺
P-2050			431,1
P-2051			429,1
P-2052			399,1
P-2053			395,1
P-2054			383,1
P-2055			381,1

	Спирт	Сполука	визначена МС(ЕСІ) [M+H] ⁺
P-2056			369,1

Приклад 51: Синтез [2,6-дифтор-3-(піридин-3-ілметокси)-феніл]-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанону P-2058 і пов'язаних з ним сполук.

Сполуку P-2058 синтезували в 1 Стадію з (2,6-Дифтор-3-гідроксифеніл)-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанону 651 і піридин-3-ілметанолу 652, як це представлено на Схемі 79.

Схема 79



Стадія 1 - Одержання [2,6-дифтор-3-(піридин-3-ілметокси)-феніл]-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанону (P-2058):

У посуді об'ємом 4 мл (2,6-дифтор-3-гідроксифеніл)-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанон (651, 10 мг, 0,037 ммоль, одержаний як описано у Прикладі 23) додавали до піридин-3-ілметанолу (652, 4,9 мг, 0,044 ммоль). Тверді речовини розчиняли у сухому тетрагідрофурані (200 мкл) і додавали трифенілфосфін (11,5 мг, 0,044 ммоль). Після гомогенізації розчину, суміш охолоджували до температури нижчої 0°C на бані з рідким азотом і додавали розчин діізопропілазодикарбоксилату (50 мкл розчину 20 мг/50 мкл ТГФ). Реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і реакційну суміш витримували протягом наступних 2 годин. Розчинники видаляли при зниженому тиску. Одержаний залишок розводили 200 мкл ДМСО і очищали суміш за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою застосовуючи колонку YMC-Pack ODS-A C-18 (50 мм × 10 мм ВД) і як елюент воду з 0,1% ТФО і градієнт 15%-80% ацетонітрилу з 0,1% ТФО протягом 8 хвилин при швидкості потоку 6 мл/хв. одержуючи P-2058 (5,9 мг, 44%). МС(ЕСІ) [M+H]⁺ = 365,9.

Додаткові сполуки одержували за Схемою 79, замінюючи піридин-3-ілметанол 652 придатним спиртом. За описаною процедурою були одержані наступні сполуки:

[2,6-Дифтор-3-(1-метил-1H-імідазол-2-ілметокси)-феніл]-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанон (P-2033),

[2,6-Дифтор-3-(6-морфолін-4-іл-піридин-3-ілметокси)-феніл]-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанон (P-2034),

[2,6-Дифтор-3-[4-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-бензилокси]-феніл]-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанон (P-2035),

[3-(6-Діетиламінопіридин-3-ілметокси)-2,6-дифторфеніл]-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанон (P-2036),

[3-(2-Хлор-4-фторбензилокси)-2,6-дифторфеніл]-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанон (P-2057),

[2,6-Дифтор-3-(6-метилпіридин-2-ілметокси)-феніл]-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанон (P-2059),

[2,6-Дифтор-3-(піридин-4-ілметокси)-феніл]-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанон (P-2060),

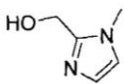
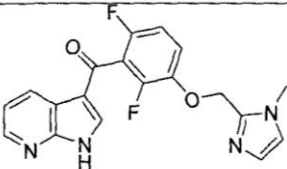
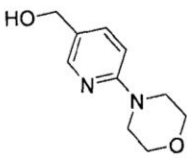
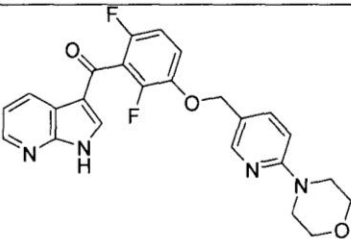
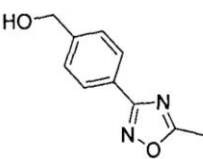
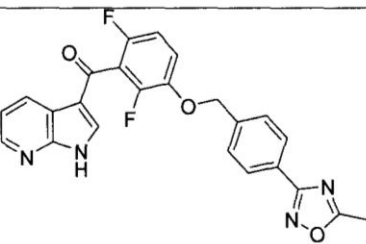
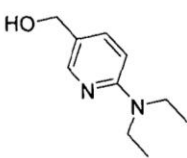
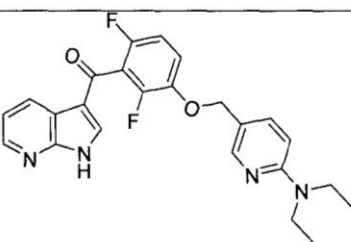
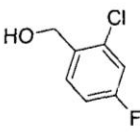
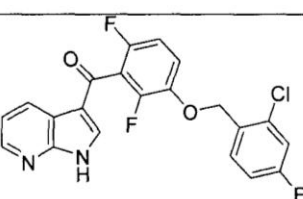
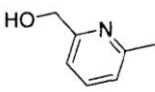
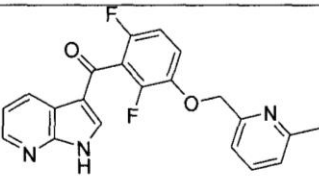
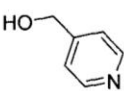
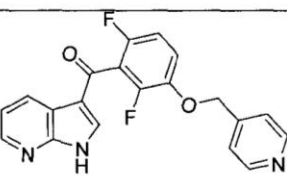
[3-(4-Хлор-2-фторбензилокси)-2,6-дифторфеніл]-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанон (P-2061),

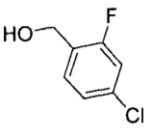
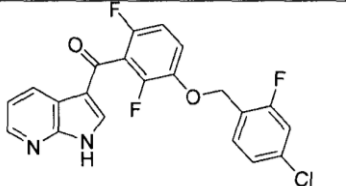
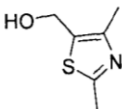
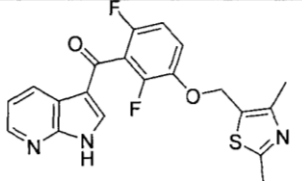
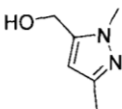
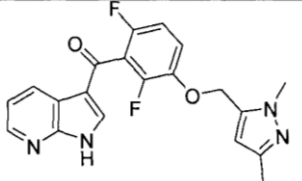
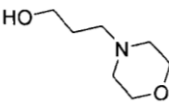
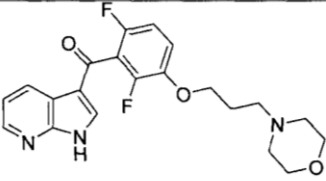
[3-(2,4-Диметилтіазол-5-ілметокси)-2,6-дифторфеніл]-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанон (P-2062),

[3-(2,5-Диметил-2H-піразол-3-ілметокси)-2,6-дифторфеніл]-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанон (P-2063), і

[2,6-Дифтор-3-(3-морфолін-4-ілпропокси)-феніл]-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанон (P-2064).

У наступній таблиці наведено спирт (колонка 2), який застосовували для одержання бажаної сполуки (колонка 3). У колонці 1 наведено номер сполуки, а в колонці 4 - визначену масу.

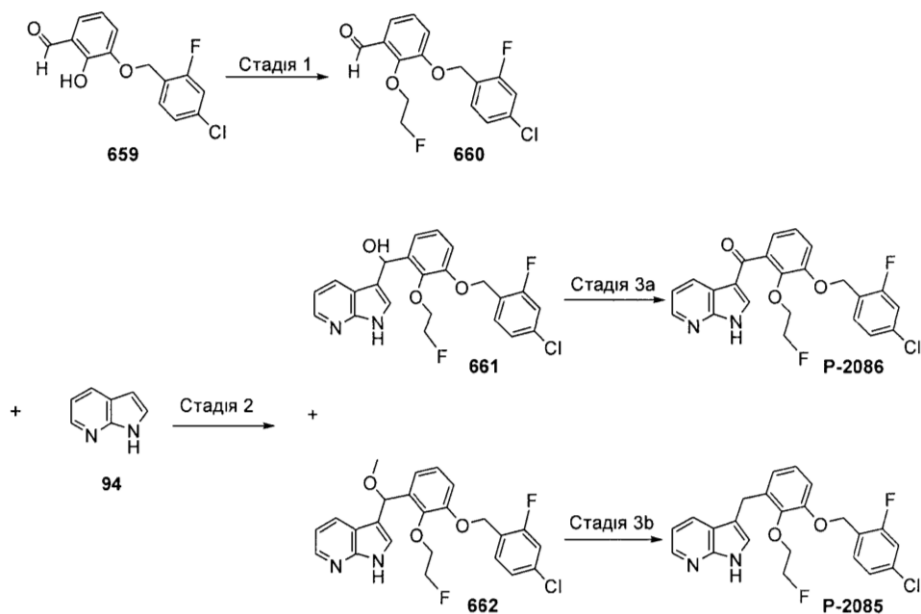
	Спирт	Сполука	Визначена МС(ЕІ) [M+H ⁺] ⁺
P-2033			369,1
P-2034			451,1
P-2035			447,1
P-2036			437,1
P-2057			417,1
P-2059			380,3
P-2060			365,9

	Спирт	Сполука	Визначена МС(ЕСІ) [M+H] ⁺
P-2061			417,1
P-2062			399,9
P-2063			383,1
P-2064			402,3

Приклад 52: Синтез [3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-(2-фторетокси)-феніл]-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанону P-2086 і 3-[3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-(2-фторетокси)-бензил]-1H-піроло[2,3-b]піридину P-2085

Сполуки P-2086 і P-2085 синтезували у три Стадії з сполуки 659 і 1H-піроло[2,3-b]піридину 94, як це представлено на Схемі 81.

Схема 81



Стадія 1 - Одержання 3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-(2-фторетокси)-бензальдегіду (660):

До розчину 3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-гідроксибензальдегіду (659, 140 мг, 0,5 ммоль, одержаного за методикою Прикладу 43, Стадії 1 і 2 Схема 71 застосовуючи 4-хлор-2-фторбензилбромід замість 4-хлорбензилброміду на Стадії 1) в тетрагідрофурани (8 мл) при 0°C краплями додавали суміш, що містить 2-фторетанол (64 мг, 1,0 ммоль), трифенілфосфін (180 мг, 0,7 ммоль) і діізопропілазодикарбоксилат (120 мг, 0,6 моль) в тетрагідрофурани (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 10 хвилин і потім при 40°C протягом 3 днів. Реакційну суміш розчиняли у воді і етилацетаті. Органічні шари збирали, промивали сольовим розчином і сушили над сульфатом магнію. Після видалення розчинника, залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з елююванням етилацетатом в гексанах і одержували сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (660, 88 мг, 54%). МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 327,12$.

Стадія 2 - Одержання [3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-(2-фторетокси)-феніл]-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метанолу (661) і 3-[[3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-(2-фторетокси)-феніл]-метоксиметил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (662):

Розчин 3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-(2-фторетокси)-бензальдегіду (660, 88 мг, 0,27 ммоль), 1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (94, 38 мг, 0,32 ммоль) і гідроксиду калію (45 мг, 0,81 моль) в метанолі (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар збирали, промивали сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Після видалення розчинника, залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з елююванням етилацетатом в гексані, одержуючи сполуку 661 у вигляді твердої речовини білого кольору (67 мг, 56%), МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 445,13$ і сполуку 662 у вигляді твердої речовини білого кольору (36 мг, 29%), МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 459,15$.

Стадія 3а - Одержання [3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-(2-фторетокси)-феніл]-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метанон (Р-2086):

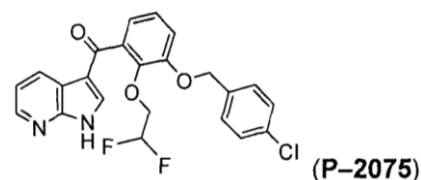
До розчину [3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-(2-фторетокси)-феніл]-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метанол (661, 60 мг, 0,1 ммоль) в тетрагідрофурани (10 мл) при 0°C додавали періодинан Десса-Мартіна (69 мг, 0,16 ммоль). Реакційну

суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш гасили насиченим розчином тіосульфату натрію, екстрагували етилацетатом, промивали розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом магнію. Після видалення розчинника, залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з елююванням етилацетатом в гексанах, одержуючи сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (Р-2086, 15 мг, 20%). МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 441,06$.

Стадія 3b - Одержання 3-[[3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-(2-фторетокси)-бензил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (Р-2085):

Суміш 3-[[3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-(2-фторетокси)-феніл]-метоксиметил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (662, 36 мг, 0,078 ммоль), триетилсилану (0,5 мл, 3 ммоль) і трифтороцтової кислоти (0,2 мл, 2 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) перемішували при 80°C протягом 2 годин. Суміш концентрували і залишок розчиняли в етилацетаті. Розчин промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом натрію. Після видалення розчинника, залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з елююванням етилацетатом в гексанах, одержуючи сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору (Р-2085, 24 мг, 71%). МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 429,15$.

3-(4-Хлорбензилокси)-2-(2,2-дифторетокси)-феніл]-(1Н-піроло[2, 3-*b*]піридин-3-іл)-метанон (Р-2075)

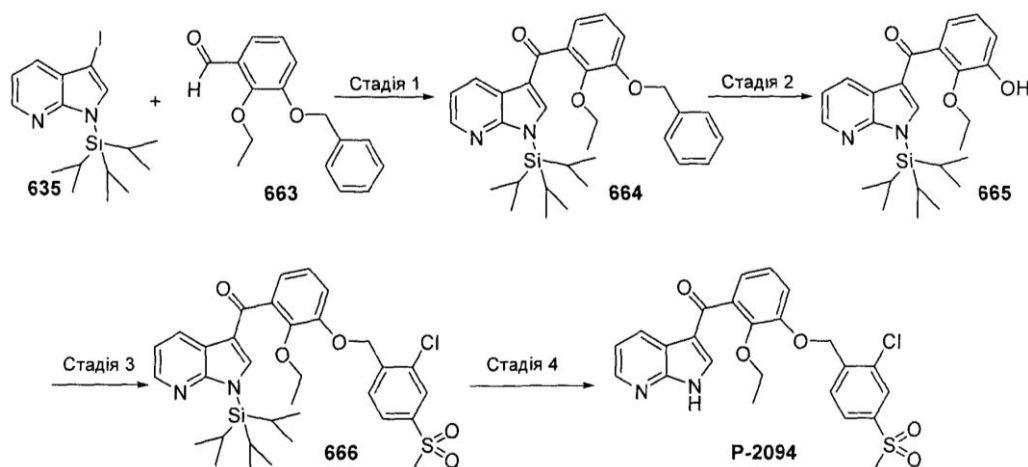


одержували за Схемою 81, замінюючи 2-фторетанол 2,2-дифторетанолом і замінюючи 3-(4-хлор-2-фторбензилокси)-2-гідроксибензальдегід на 3-(4-хлорбензилокси)-2-гідроксибензальдегід (628 з Прикладу 43) на Стадії 1 з одержанням Р-2075. МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 443,1$.

Приклад 53: Синтез [3-(2-хлор-4-метансульфонілбензилокси)-2-етоксифеніл]-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метанону Р-2094

Сполуку Р-2094 синтезували у чотири Стадії з сполук 635 і 663, як це представлено на Схемі 82.

Схема 82



Стадія 1 - Одержання (3-бензилокси-2-етоксифеніл)-(1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанолу (664):

До розчину 3-йод-1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-б]піридину (635, 1,306 г, 3,26 ммоль) в тетрагідрофурані (42 мл) при -20°C в атмосфері азоту додавали ізопропілмагнійхлорид (1,70 мл, 2 М розчин в тетрагідрофурані, 3,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -20°C протягом 1,5 годин. Суміш залишали нагріватись до 5°C і потім підтримували температуру 5°C протягом 1 години. Реакційну суміш потім охолоджували до -20°C . До цього розчину повільно додавали розчин 2-етокси-3-бензилоксибензальдегіду (663, 0,698 г, 2,72 ммоль, одержаного за методикою Прикладу 43, Стадії 1-3 Схема 71, застосовуючи бензилбромід замість 4-хлорбензилброміду на Стадії 1) в тетрагідрофурані (42 мл). Реакційну суміш перемішували при -20°C протягом 2,5 годин і залишали нагріватись до 5°C протягом 2,5 годин. Реакційну суміш виливали у льодяну воду, екстрагували етилацетатом, промивали насиченим розчином хлориду амонію, насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом магнію. Після видалення розчинника, залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з елюванням етилацетатом в гексані, одержуючи сполуку у вигляді олієподібної рідини світло-жовтого кольору (664, 200 мг, 13,9%).

Стадія 2 - Одержання (2-етокси-3-гідроксифеніл)-(1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанолу (665):

До розчину (3-бензилокси-2-етоксифеніл)-(1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанолу (664, 195 мг, 0,37 ммоль) в суміші метанолу (20 мл) і тетрагідрофурану (50 мл) додавали паладій на вугіллі (50 мг, 10% wt., 0,2 ммоль). Суміш перемішували пропускаячи водень протягом 17 годин. Після видалення розчинника, залишок промивали сумішшю діетиловий етер - гексани, одержуючи сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (665, 63 мг, 95%). $\text{MS}(\text{ESI}) [\text{M}+\text{H}]^{+} = 439,37$.

Стадія 3 - Одержання [3-(2-хлор-4-метансульфонілбензилокси)-2-етоксифеніл]-(1-

триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанолу(666):

До розчину (2-етокси-3-гідроксифеніл)-(1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанолу (665, 40 мг, 0,064 ммоль) в тетрагідрофурані (15 мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі додавали гідрід натрію (3,32 мг, 0,083 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 40 хвилин, потім до реакційної суміші додавали 1-бромметил-2-хлор-4-метансульфонілбензол (21,72 мг, 0,077 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар збирали і промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію. Після видалення розчинника, одержували неочищену сполуку у вигляді олієподібної рідини світло-жовтого кольору (666, 84 мг).

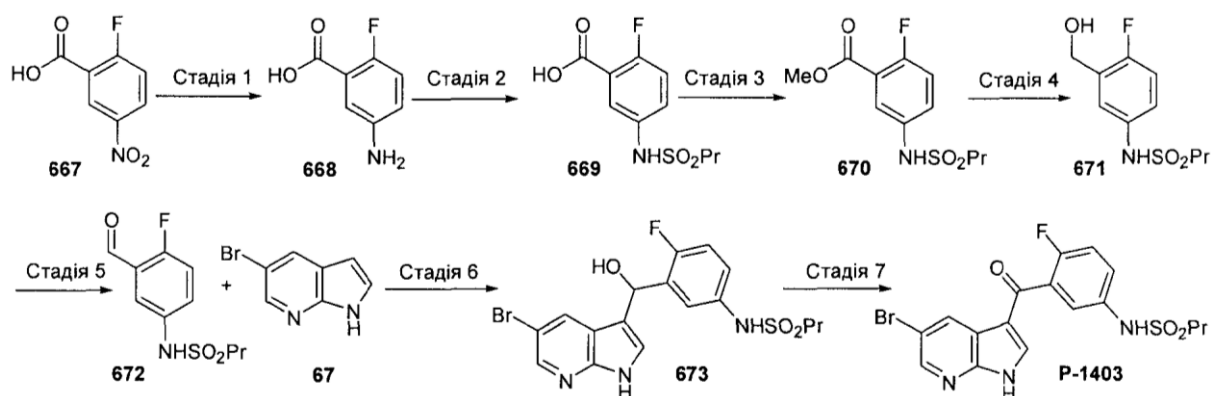
Стадія 4 - Одержання [3-(2-хлор-4-метансульфонілбензилокси)-2-етоксифеніл]-(1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанолу (P-2094):

До розчину (2-етокси-3-гідроксифеніл)-(1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанолу (666, 84 мг, 0,054 ммоль) в метанолі (10 мл) додавали гідроксид калію (6N розчин) поки pH розчину не перевищив 10. Потім до реакційної суміші додавали фторид калію (30 мг, 0,5 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Реакційну суміш потім виливали у насичений розчин карбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар збирали і промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію. Після видалення розчинника, залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажану сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (P-2094, 5 мг, 19%). $\text{MS}(\text{ESI}) [\text{M}+\text{H}]^{+} = 485,17$.

Приклад 54: Синтез [3-(5-бром-1H-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-4-фторфеніл]-аміду пропан-1-сульфонової кислоти P-1403

Сполуку P-1403 синтезували у сім Стадій з 3-фтор-5-нітробензойної кислоти 667, як це представлено на Схемі 83.

Схема 83



Стадія 1 - Одержання 3-фтор-5-амінобензойної кислоти (668):

У реактор високого тиску Парра додавали 3-фтор-5-нітробензойну кислоту (667, 5,0 г, 0,027 моль), метанол (50 мл), 20% Pd(OH)₂ на вугіллі (300 мг). Реакційну суміш струшували в атмосфері водню при 50 псі протягом ночі. Реакційну суміш відфільтровували крізь шар целіту і концентрували досуха, одержуючи тверду речовину білого кольору (668, 4,0 г, 95,0%).

Стадія 2 - Одержання 2-фтор-5-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензойної кислоти (669):

До 3-фтор-5-амінобензойної кислоти (668, 3,00 г, 0,0180 моль) в метиленхлориді (204 мл) в атмосфері азоту додавали піридин (41 мл, 0,50 моль) і пропан-1-сульфонілхлорид (2,23 мл, 0,0198 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 днів. Реакційну суміш виливали у воду, доводили рН до 1 за допомогою 1N HCl і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 5% метанол в метиленхлориді, одержуючи тверду речовину білого кольору (669, 2,0 г, 42%). MC(ESI) [M-H]⁺ = 260,1.

Стадія 3 - Одержання метилового естеру 2-фтор-5-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензойної кислоти (670):

До 2-фтор-5-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензойної кислоти (669, 2,0 г, 0,0076 моль) в метанолі (20 мл) додавали сірчану кислоту (0,90 мл, 0,017 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 20% етилацетат в гексані, і одержували тверду речовину білого кольору (670, 1,27 г, 62%). MC(ESI) [M-H]⁺ = 274,1.

Стадія 4 - Одержання (4-фтор-3-гідроксиметилфеніл)-аміду пропан-1-сульфонової кислоти (671):

До метилового естеру 2-фтор-5-(пропан-1-сульфоніламіно)-бензойної кислоти (670, 1,20 г, 0,00436 моль) в тетрагідрофурані (100 мл) додавали тетрагідроалюмінат літію (1 M в тетрагідрофурані, 10 мл) в атмосфері азоту. Реакційну су-

міш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали Na₂SO₄·10H₂O (5 г) і потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш відфільтровували, концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 50% етилацетат в гексані, і одержували сполуку (671, 0,90 г, 83%). MC(ESI) [M-H]⁺ = 246,1.

Стадія 5 - Одержання (4-фтор-3-формілфеніл)-аміду пропан-1-сульфонової кислоти (672):

До (4-фтор-3-гідроксиметилфеніл)-аміду пропан-1-сульфонової кислоти (671, 0,483 г, 0,00195 моль) в тетрагідрофурані (10 мл), при охолодженні на бані лід/вода, додавали періодинан Десса-Мартіна (1,00 г, 0,00236 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 30% етилацетат в гексані, і одержували тверду речовину білого кольору (672, 360 мг, 75%). MC(ESI) [M-H]⁺ = 244,1.

Стадія 6 - Одержання 3-[(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-гідроксиметил]-4-фторфеніл-аміду пропан-1-сульфонової кислоти (673):

До 5-бром-7-азаіндолу (67, 170,0 мг, 0,86 ммоль) в метанолі (7 мл) в атмосфері азоту додавали (4-фтор-3-формілфеніл)-амід пропан-1-сульфонової кислоти (672, 220,0 мг, 0,90 ммоль) і гідроксид калію (0,50 г, 0,0089 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду, підкислювали 1N HCl до рН 5 і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 10% метанол в метиленхлориді, одержуючи сполуку (673, 55,0 мг, 14,0%). MC(ESI) [M+H]⁺ = 442,1, 444,1.

Стадія 7 - Одержання [3-(5-бром-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-карбоніл)-4-фторфеніл]-аміду пропан-1-сульфонової кислоти (P-1403):

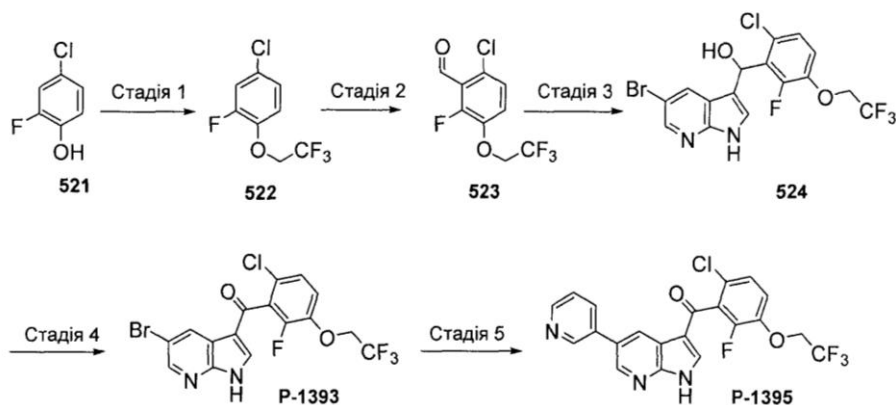
До 3-[(5-бром-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-гідроксиметил]-4-фторфеніламіду пропан-1-сульфонової кислоти (673, 55,0 мг, 0,12 ммоль) в тетрагідрофурані (8 мл) додавали періодинан Десса-Мартіна (70,0 мг, 0,17 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Реакційну суміш концентрували з силікагелем і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використо-

вуючи як елюент 25% етилацетат в гексані і одержували тверду речовину майже білого кольору (P-1403, 26,2 мг, 47%). МС(ЕСІ) $[M+H]^+ = 437,9$, 439,9.

Приклад 55: Синтез 2-[2,4-дифтор-3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-фенокси]-етанолу P-1395 і пов'язаних з ним сполук

Сполука P-1395 синтезували у чотири Стадії з 4-хлор-2-фторфенолу 521, як це представлено на Схемі 42.

Схема 42



Стадія 1 - Одержання 4-хлор-2-фтор-1-(2,2,2-трифторетокси)-бензолу (522):

До 4-хлор-2-фторфенолу (521, 5,0 г, 0,034 моль) в метанолі (50 мл) додавали фторид калію (2,2 г, 0,038 моль). Розчинник видаляли. Одержану сіль додавали до N,N-диметилформальдегіду (25 мл), потім 1,1,1-трифтор-2-йодетан (8,60 г, 40,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 20% етилацетат в гексані з одержанням безбарвної олієподібної рідини (522, 2,0 г, 26%).

Стадія 2 - Одержання 6-хлор-2-фтор-3-(2,2,2-трифторетокси)-бензальдегіду (523):

До 4-хлор-2-фтор-1-(2,2,2-трифторетокси)-бензолу (522, 0,80 г, 3,5 ммоль) у ТГФ (20 мл), при охолодженні на бані сухий лід/ацетон в атмосфері азоту повільно додавали н-бутиллітій (1,60 М в гексані, 2,30 мл). Через 1 годину до реакційної суміші додавали N,N-диметилформамід (0,298 мл, 3,85 ммоль). Через 30 хвилин реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом 10 хвилин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 20% етилацетат в гексані, і одержували сполуку (523, 450 мг, 50%).

Стадія 3 - Одержання (5-бром-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-[6-хлор-2-фтор-3-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-метанолу (524):

До 5-бром-7-азаіндолу (67, 291 мг, 1,48 ммоль) в метанолі (22 мл) в атмосфері азоту додавали 6-хлор-2-фтор-3-(2,2,2-трифторетокси)-бензальдегід (523, 400,0 мг, 1,6 ммоль) і гідроксид калію (1,49 г, 26,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 25% етилацетат в гексані, і одержували сполуку (524, 300 мг, 42%). МС(ЕСІ) $[M+H]^+ = 453,1$, 455,1.

Стадія 4 - Одержання (5-бром-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-[6-хлор-2-фтор-3-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-метанолу (P-1393):

До (5-бром-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-[6-хлор-2-фтор-3-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-метанолу (524, 140,0 мг, 0,31 ммоль) у тетрагідрофурані (6 мл) додавали періодинан Десса-Мартіна (157 мг, 0,37 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 20% етилацетат в гексані, і одержували сполуку (P-1393, 100 мг, 72%). МС(ЕСІ) $[M+H]^+ = 448,9$, 450,9.

Стадія 5 - Одержання [6-хлор-2-фтор-3-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанону (P-1395):

До (5-бром-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-[6-хлор-2-фтор-3-(2,2,2-трифторетокси)-феніл]-метанолу (P-1393, 53,0 мг, 0,12 ммоль) в ацетонітрилі (4 мл) додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (5,0 мг, 0,0043 ммоль), 3-піридилборну кислоту (15,1 мг, 0,12 ммоль) і 1М розчин карбонату калію (1,5 мл). Реакційну суміш нагрівали за допомогою мікрохвиль (300 Вт) при 160°C протягом 7 хвилин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 60% етилацетат в гексані, і одержували сполуку (P-1395, 3,8 мг, 53%) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору. МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 450,2$.

[2,6-Дифтор-3-(2-метоксиетокси)-феніл]-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-метанон P-1456

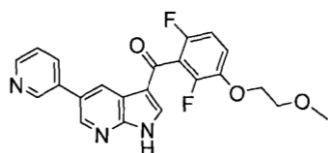
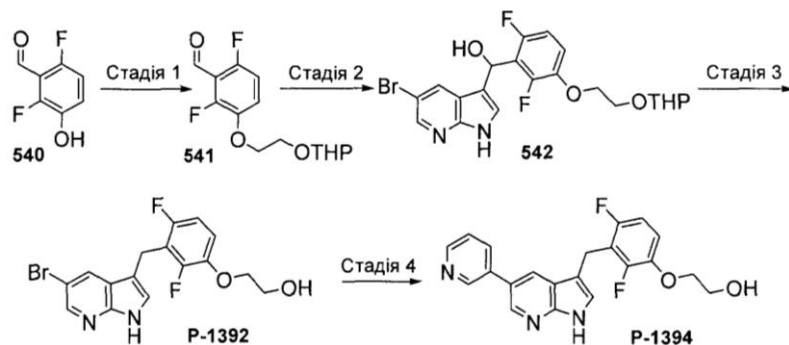


Схема 48

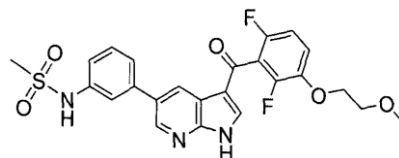


Стадія 1 - Одержання 2,6-дифтор-3-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)-етокси]-бензальдегіду (541):

До 2,6-дифтор-3-гідроксибензальдегіду (540, 0,150 г, 0,95 ммоль) в N,N-диметилформаміді (8 мл) в атмосфері азоту додавали 2-(2-брометокси)-тетрагідропіран (0,218 г, 1,04 ммоль) і карбонат калію (0,52 г, 3,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 20% етилацетат в гексані, і одержували сполуку у вигляді безбарвної олієподібної рідини (541, 180 мг, 66%).

одержували за Схемою 42, замінюючи 4-хлор-2-фторфенол 521 на 2,4-дифторфенол і 1,1,1-трифтор-2-йодетан на 1-бром-2-метоксиетан на Стадії 1. МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 410,2$.

N-(3-{3-[2,6-дифтор-3-(2-метоксиетокси)-бензоїл]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл}-феніл)-метансульфонамід P-1472



одержували за Схемою 42, замінюючи 4-хлор-2-фторфенол 521 на 2,4-дифторфенол і 1,1,1-трифтор-2-йодетан на 1-бром-2-метоксиетан на Стадії 1 і замінюючи піридин-3-борну кислоту на [(3-метилсульфоніл)амінофеніл]-борну кислоту на Стадії 4. МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 502,2$.

Приклад 56: Синтез 2-[2,4-дифтор-3-(5-піридин-3-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-фенокси]-етанол P-1394

Сполуку P-1394 синтезували у чотири Стадії з 2,6-дифтор-3-гідроксибензальдегіду 540, як це представлено на Схемі 48.

Стадія 2 - Одержання (5-бром-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл)-2,6-дифтор-3-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)-етокси]-фенілметанол (542):

До 5-бром-7-азаіндолу (67, 118 мг, 0,000597 моль) в метанолі (9 мл) додавали 2,6-дифтор-3-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)-етокси]-бензальдегід (541, 180,0 мг, 0,63 ммоль) і гідроксид калію (601,9 мг, 10,7 ммоль) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували, одержуючи неочищену сполуку, яку застосовували на наступній Стадії без додаткового очищення.

Стадія 3 - Одержання 2-[3-(5-бром-1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-ілметил)-2,4-дифторфенокси]-етанолу (P-1392):

До (5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-2,6-дифтор-3-[2-(тетрагідропіран-2-ілокси)-етокси]-фенілметанолу (542, 0,22 г, 0,46 ммоль) в ацетонітрилі (6 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,14 мл, 1,8 ммоль) і триетилсилан (0,29 мл, 1,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 35% етилацетат в гексані, і одержували сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (P-1392, 62 мг, 35%). MS ($M+H^+$)⁺ = 383,1, 385,1.

Стадія 4 - Одержання 2-[2,4-дифтор-3-(5-піридин-3-іл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-фенокси]-етанолу (P-1394):

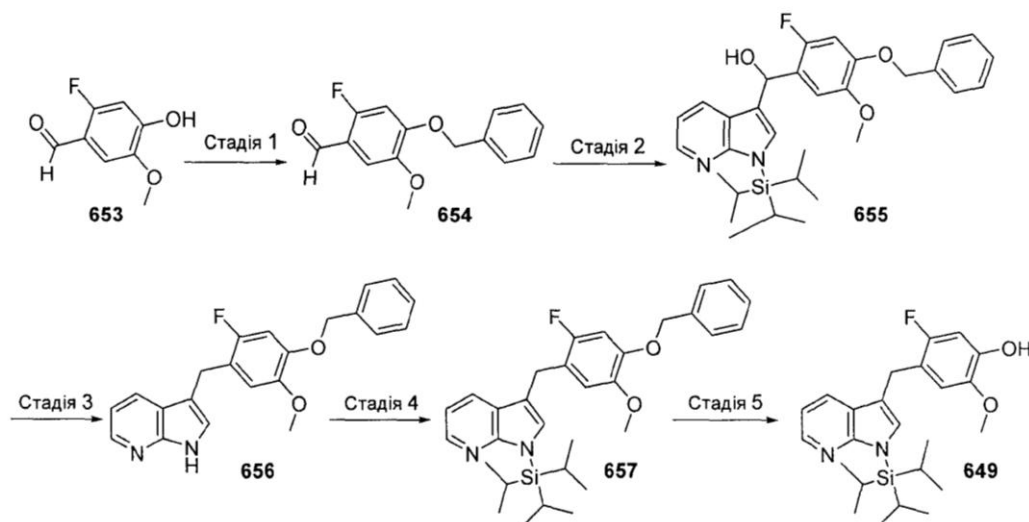
До 2-[3-(5-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-2,4-дифторфенокси]-етанолу (P-1392, 35,0 мг, 0,091 ммоль) в ацетонітрилі (4 мл) додавали 3-піридилборну кислоту (14,6 мг, 0,12 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (3,0

мг, 0,0026 ммоль) і 1M розчин карбонату калію (1,5 мл). Реакційну суміш нагрівали за допомогою мікрохвиль (300 Вт) при 160°C протягом 7 хвилин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар збирали, сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з елюванням 4% метанол в метиленхлориді, одержуючи сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (P-1394, 11,0 мг, 32%). MS(EI) [$M+H^+$]⁺ = 382,2.

Приклад 57: Синтез 5-фтор-2-метокси-4-(1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-фенолу 649.

5-Фтор-2-метокси-4-(1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-ілметил)-фенол 649 синтезували у п'ять Стадій з 2-фтор-4-гідрокси-5-метоксибензальдегіду 653 і бензилброміду, як це представлено на Схемі 80.

Схема 80



Стадія 1 - Одержання 4-бензилокси-2-фтор-5-метоксибензальдегіду (654):

2-Фтор-4-гідрокси-5-метоксибензальдегід (653, 1,62 г, 9,52 ммоль) розчиняли в N,N-диметилформаміді (50 мл) і додавали гідрид натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі, 530 мг, 13 ммоль). Через 20 хвилин до реакційної суміші додавали бензилбромід (1,5 мл, 12 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 5,5 годин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 0-50% етилацетат в гексані, одержуючи сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору, структура якої була підтверджена даними ¹H-ЯМР спектроскопії (654, 2,0 г, 81%).

Стадія 2 - Одержання (4-бензилокси-2-фтор-5-метоксифеніл)-(1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-метанолу (655):

3-Іод-1-триізопропілсиланіл-1H-піроло[2,3-b]піридин (635, 620 мг, 1,5 ммоль, одержаний як описано у Прикладі 45) в атмосфері азоту при -20°C розчиняли в тетрагідрофурани (15 мл). До реакційної суміші додавали ізопропілмагнійхлорид (2 M в тетрагідрофурани, 840 мкл). Реакційну суміш перемішували протягом 1,5 годин, при чому температура піднімалась до 5°C. Реакційну суміш охолоджували до -20°C. До реакційної суміші додавали 4-бензилокси-2-фтор-5-метоксибензальдегід (654, 250 мг, 0,9606 ммоль) в тетрагідрофурани (5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2,5 годин, при чому температура піднімалась до 5°C. Реакційну суміш виливали у воду. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як

елюент 2-25% етилацетат в гексані, одержуючи сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (655, 501 мг, 63%). МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 535,4$.

Стадія 3 - Одержання 3-(4-бензилокси-2-фтор-5-метоксибензил)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (656):

(4-Бензилокси-2-фтор-5-метоксифеніл)-(1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-метанол (655, 1,49 г, 2,79 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (50 мл) і додавали трифтороцтову кислоту (1,1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин. До реакційної суміші додавали триетилсилан (2,2 мл). Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 6 годин. Реакційну суміш концентрували і неочищений матеріал розчиняли в етилацетаті і промивали 1N HCl, насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Одержану тверду сполуку вводили у наступну реакцію без додаткового очищення (656, 833 мг, 83%). МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 363,4$.

Стадія 4 - Одержання 3-(4-бензилокси-2-фтор-5-метоксибензил)-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину (657):

3-(4-Бензилокси-2-фтор-5-метоксибензил)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (656, 0,877 г, 2,42 ммоль) розчиняли в N,N-диметилформаміді (30 мл). При кімнатній температурі додавали гідрид натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі, 140 мг, 3,6 ммоль). Через 20 хвилин краплями додавали триізопропілсиліл хлорид (513 мкл, 2,42 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин.

Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і відфільтровували. Фільтрат абсорбували на силікагелі і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі застосовуючи як елюент 20-80% етилацетат/гексан. Одержану сполуку очищали вдруге, застосовуючи 5-30% градієнт етилацетат/гексан і одержуючи бажану сполуку (657, 831 мг, 66%). МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 519,4$.

Стадія 5 - Одержання 5-фтор-2-метокси-4-(1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-ілметил)-фенолу (649):

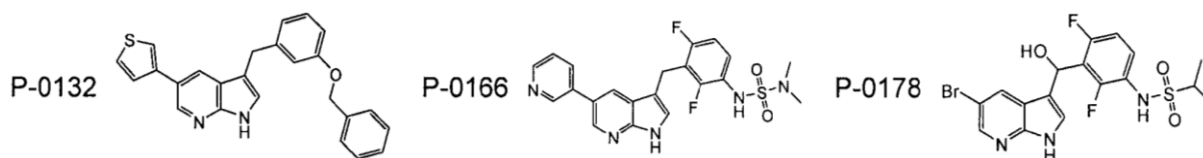
3-(4-Бензилокси-2-фтор-5-метоксибензил)-1-триізопропілсиланіл-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (657, 0,831 г, 1,60 ммоль) розчиняли в метанолі (40 мл) і тетрагідрофурані (40 мл). Додавали 10% палатин на вугіллі (3,41 г). Реакційну суміш струшували при 50 псі протягом 1 години. Реакційну суміш відфільтровували крізь шар целіту і промивали метанолом. Органічний шар кілька разів пропускали крізь шар целіту до одержання прозорого розчину. Органічний шар концентрували при зниженому тиску, одержуючи бажану сполуку у вигляді твердої речовини майже білого кольору (649, 587 мг, 86%). МС(ЕІ) $[M+H]^+ = 429,5$.

Приклад 58: Додаткові сполуки

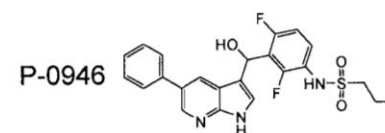
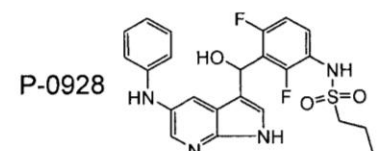
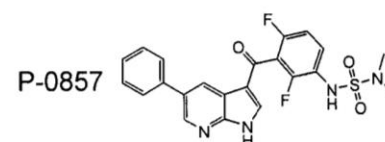
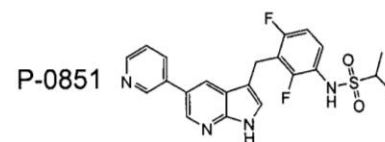
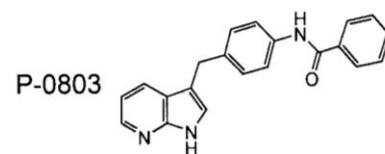
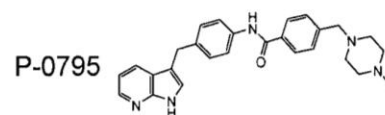
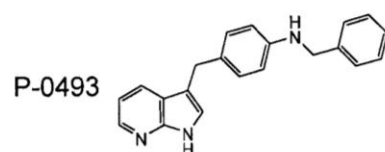
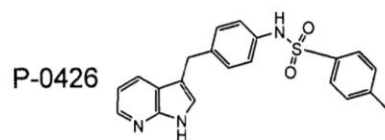
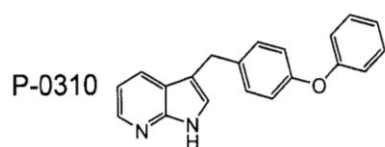
Додаткові сполуки винаходу синтезували за допомогою методик, наведених вище у Прикладах, або за допомогою подібних методик, відомих спеціалістам у даній галузі і наведені у Таблиці 1.

Таблиця 1

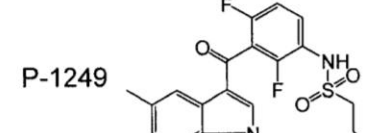
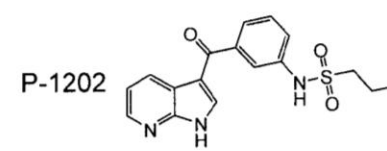
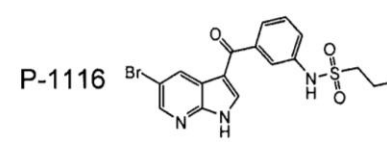
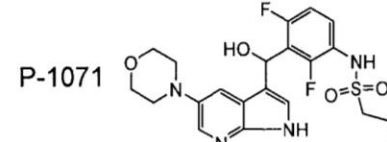
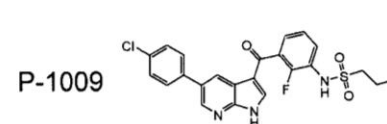
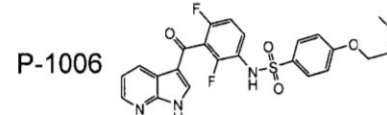
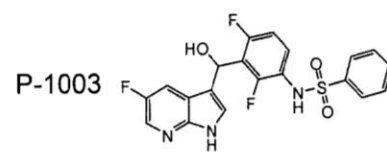
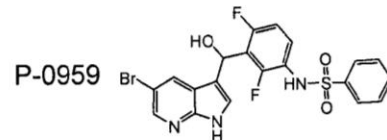
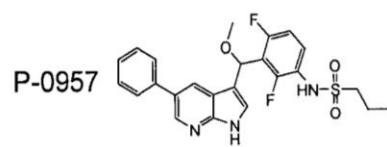
Додаткові сполуки винаходу



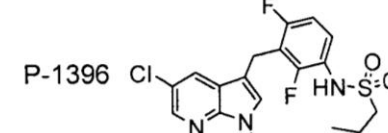
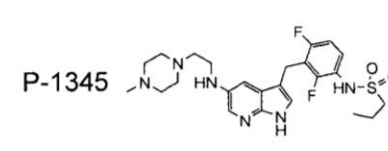
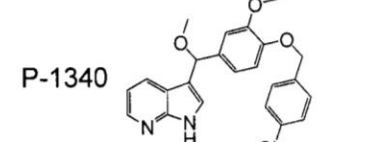
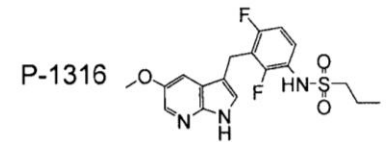
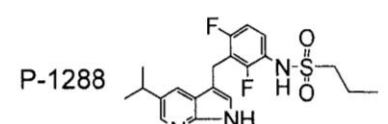
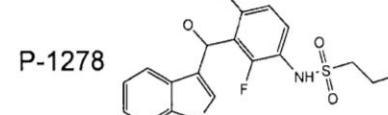
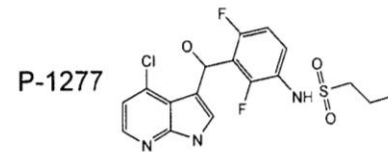
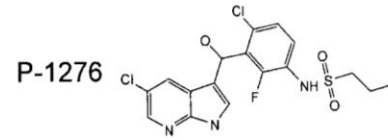
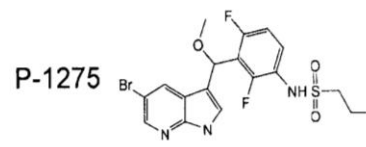
363



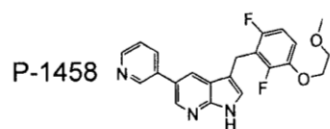
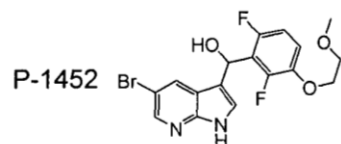
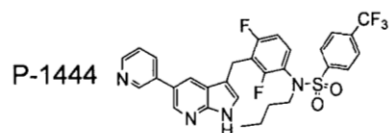
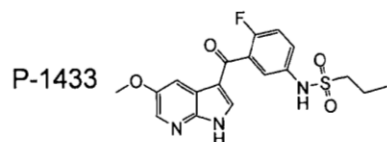
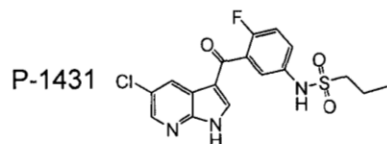
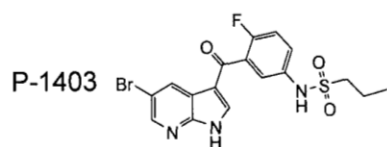
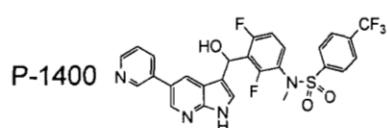
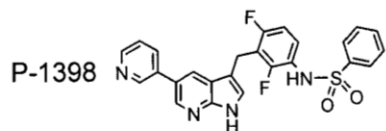
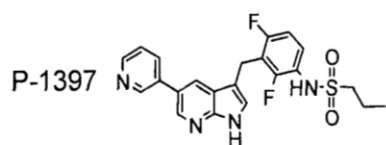
95244



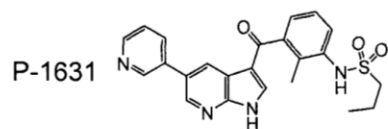
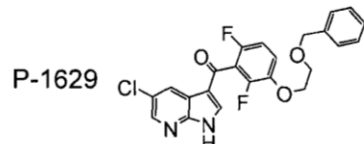
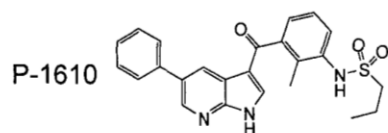
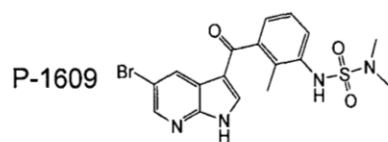
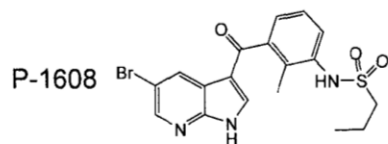
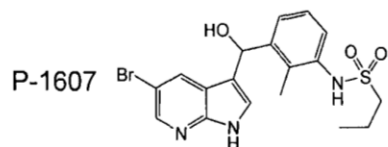
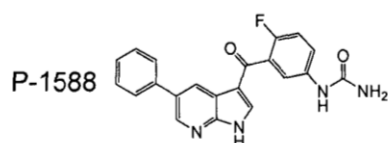
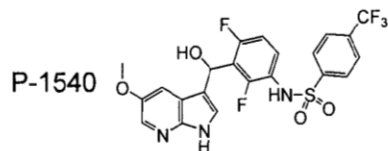
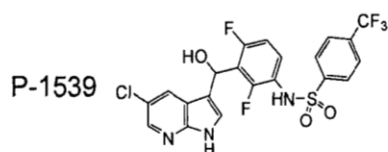
364



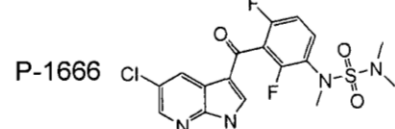
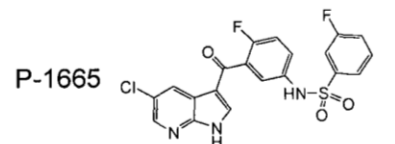
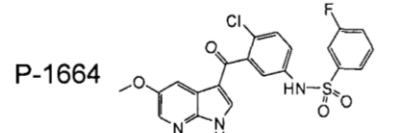
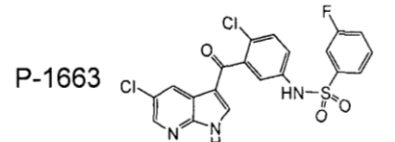
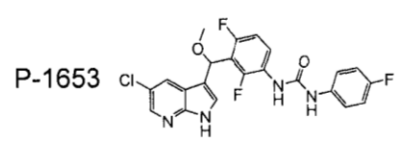
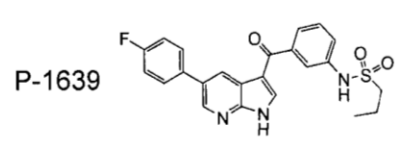
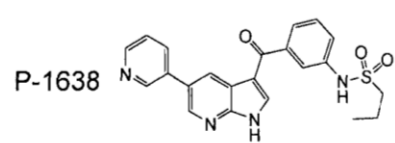
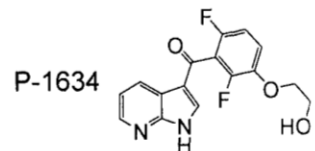
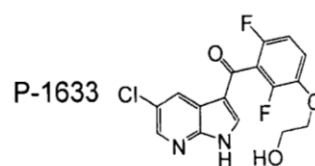
365



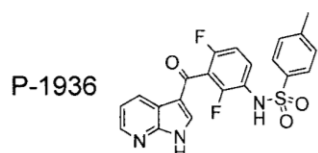
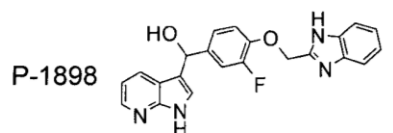
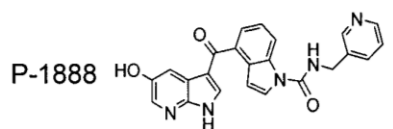
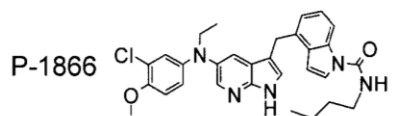
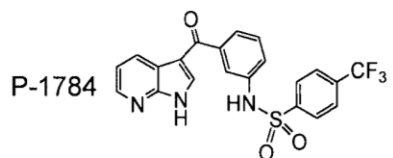
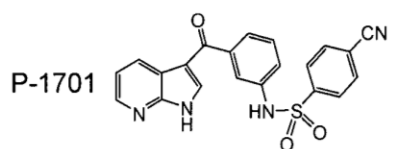
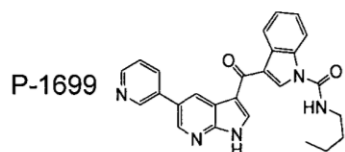
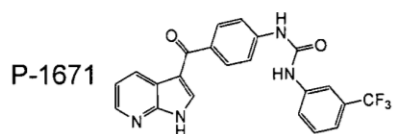
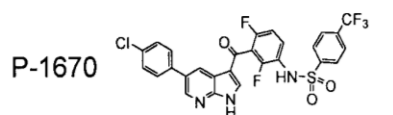
95244



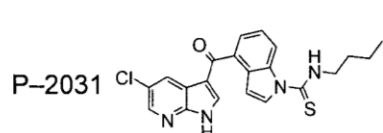
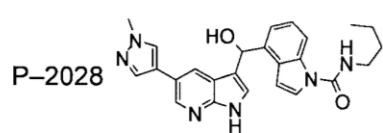
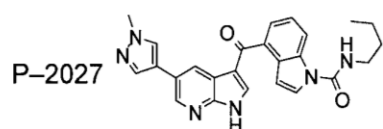
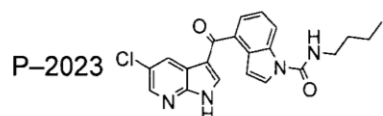
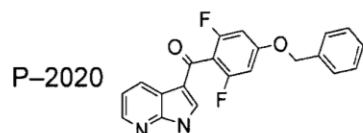
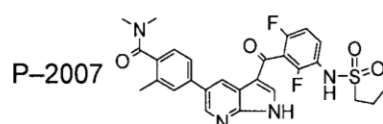
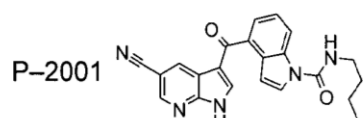
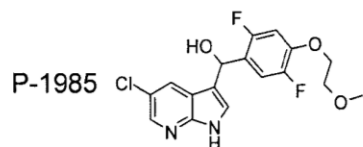
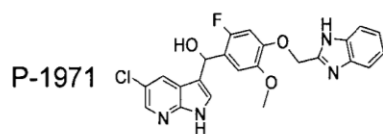
366



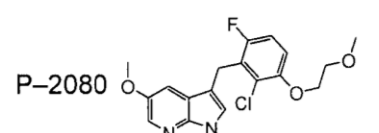
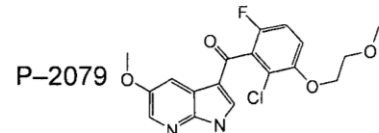
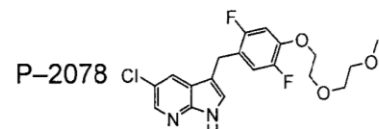
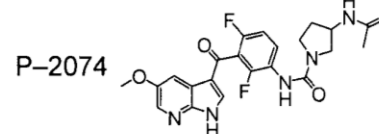
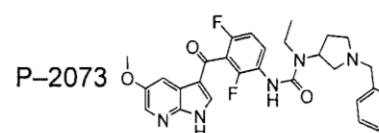
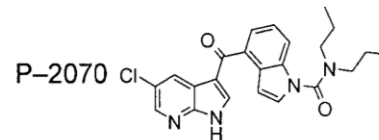
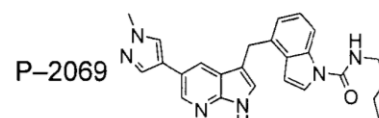
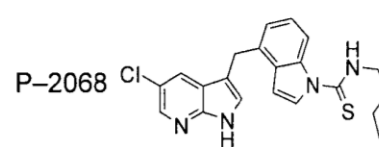
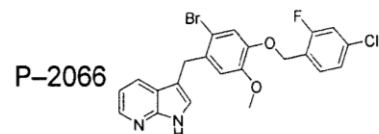
367



95244



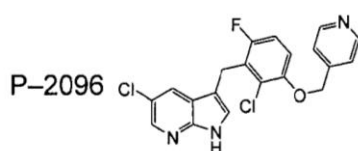
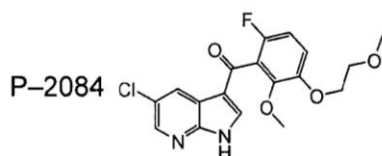
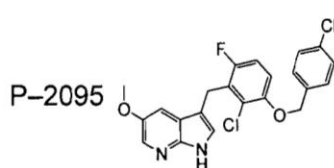
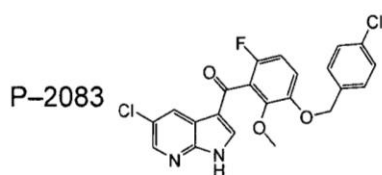
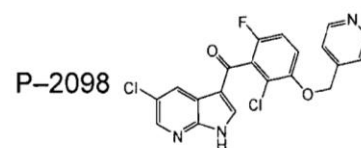
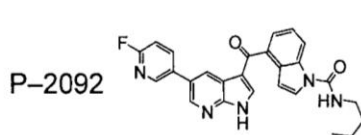
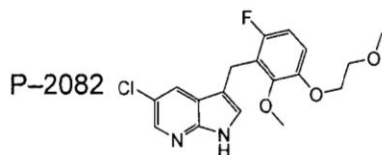
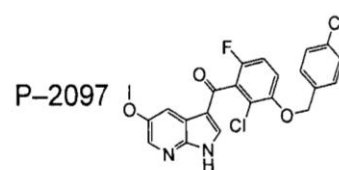
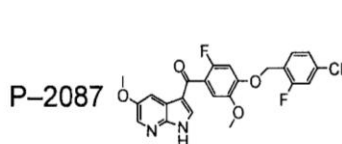
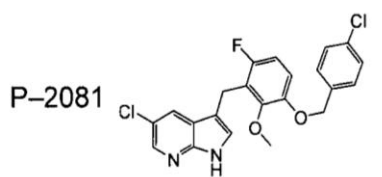
368



369

95244

370



Приклад 59: Аналізи активності кіназ

Для скринінгу кіназ використовували набір для аналізу AlphaScreen. Аналіз визначає фосфорилування пептидного субстрату. В даному аналізі, антитіло, що розпізнає фосфорильований субстрат зв'язується з гранулою акцептора. Пептидний субстрат приєднаний до біотину, який зв'язується з донорною гранулою, яка містить стрептавідин. Отже фосфорильований субстрат зв'язується антитілом і стрептавідином, таким чином безпосередньо наближуючи гранули донора і акцептора, коли кіназа не інгібована. Донор продукує синглетний кисень, в результаті чого відбувається емісія з акцептора, коли вони знаходяться у безпосередньому наближенні. І навпаки, коли кіназа інгібується, гранули донора і акцептора не асоційовані і емісія з акцептора є зниженою. Для визначення IC_{50} використовували залежність фінтенсивності сигналу флуоресценції від концентрації сполуки.

Генетична інженерія

Для B-Raf V600E і Kit необхідно було одержати кіназу. Плазмиди, які кодують вибір ферментів кінази створювали зв'язом загальновідомих методів полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Відповідні послідовності ДНК і послідовності кодованих протеїнів, що застосовувались для проведення аналізу наведено для кожного випадку (див. нижче). Комплементарну ДНК, клонувану з різних тканин людини купували готовими у Invitrogen і застосовували їх як субстрати при проведенні ПЛР реакції. Специфічні синтетичні олігонуклеотидні праймери (від Invitrogen, див. нижче) були розроблені для ініціювання утворення продукту ПЛР і також для одержання відповідних сайтів розщеплення ферментами рестрикції для лігування плазмідами. Додаткові пари олігонуклеотидів (див. нижче) застосовували для вве-

дення мутації у кодуючу послідовність для зміни послідовності ферментної активації у BRAF. У випадку KIT, повна послідовність, що кодує фермент була створена за допомогою процедури генетичного синтезу, із застосуванням замовлених специфічних синтетичних олігонуклеотидів, які повністю забезпечують кодуючу послідовність (Invitrogen).

Плазмиди, які застосовували для лігування кодуючих кіназу вставок були похідними або pET (Novagen) для експресії із застосуванням *E. coli*, або pFastBac (Invitrogen) для експресії із застосуванням бакуловірусної інфекції клітинних культур комах. У кожному з цих випадків кіназу конструювали із включенням гістидинової мітки для очищення із застосуванням метал-афінної хроматографії.

Кодуючі кіназу плазмиди конструювали як біцистронну мРНК для коекспресії другого білка, який модифікує білок кінази під час його експресії в клітині-хазяїні. Для Kit, коекспресували білок тирозинфосфатазу 1B (PTP) для дефосфорилування фосфотирозинів. Для BRAF, коекспресували шаперон CDC37 для більш ефективного укладання білка BRAF.

Плазмиду, що кодує MEK1 фосфорилування субстратного протеїну для BRAF, який експресується як N-термінальна GST гібридизація і C-термінальна біотинильована гібридизація, з застосуванням pGEX векторів (Amersham), модифікованих так, що включають послідовності, які кодують C-термінальну біотинильовану мітку.

Експресія білка у *E. coli* і очищення.

Для експресії білка, плазмиду, що містить KIT трансформували у *E. coli* штам BL21 (DE3) Codonplus RILP (Invitrogen) і трансформанти відбирали для росту на чашках з LB-агаром, що містить відповідні антибіотики. Одиничні колонії ви-

рощували протягом ночі при 37°C у 200 мл середовища TB (Terrific broth). 16×1 л свіжого TB середовища у колбах об'ємом 2,8 л інокулювали 10 мл культури, яку вирощували протягом ночі, і вирощували при 37°C з постійним струшуванням. Коли оптична густина культур при 600 нМ досягала 1,0, додавали IPTG і залишали культури рости ще наступні 12-18 годин при температурах у проміжку 12-30°C. Клітини збирали центрифугуванням і заморожували планшети при -80°C для лізису.

Для очищення білка, заморожені планшети *E. coli* ресуспендували у лізисному буфері і руйнували клітини застосовуючи стандартні механічні методи. Розчинні білки очищали за допомогою полігістидинових міток, застосовуючи мобілізоване метал-афінне очищення IMAC. Кінази очищали застосовуючи трьохстадійний процес очищення із застосуванням: IMAC, ексклюзійної хроматографії і іон-обмінної хроматографії. Полігістидинові мітки видаляли за потреби, застосовуючи тромбін (Calbiochem). Для B-Raf, протокол очищення включав 5 мМ MgCl₂ під час процесу для стабілізації розчинних білків під час очищення і концентрування.

Векторна система експресії бакуловірусу, виробництво вірусу:

Трансфекцію моношару клітин *Spodoptera frugiperda* (Sf9) здійснювали із застосуванням бакміду, що містить BRAF і трансфекційний реагент Cellfectin (Invitrogen) вільному від антибіотиків і сироватки повному середовищі Грейса (Invitrogen). Через 5 годин інкубування, трансфекційне середовище видаляли і моношар вміщували в середовище Грейса, що містить 10% FBS і антибіотики. Через 72-96 годин інкубування, збирали клітинний супернатант, що містить вірус. Титр вірусної культури потім визначали за допомогою бакуловірусного тирувального набору (BD). Вірус потім поширювали застосовуючи культури з низькою поширюваністю інфекції (MOI = 0,1) і збирали через 48 годин після інфікування. Титр поширеної вірусної культури потім використовували для одержання рекомбінантного білка.

Одержання білка:

Рівень експресії білка оптимізували змінюючи MOI (1-10) і час збирання (48-72 годин). Sf9 клітини адаптували для вільного від сироватки середовища SF-900 II і вирощували суспензію у центрифужних пробірках. Суспензії клітин потім використовували для інокулювання хвильового бюреактора із об'ємом виробництва 25 л. Клітини збирали через 48-72 годин після інфікування і зберігали при -80°C до готовності до лізису. Білки очищали подібно до тих, які експресували у *E. coli*.

Аналіз кіназ

Аналізи AlphaScreen робили застосовуючи сполуки розчинені у ДМСО з концентрацією 20 ммоль. Сполуки розводили відповідно до бажаної кінцевої концентрації у кожній лунці, застосовуючи 1:3 серійне розведення для 8 значень концентрації. Планшети готували таким чином, що кожна реакція кінази складала 20 мкл у 1х кіназного буфера, 5% ДМСО і 10 мкМ АТФ. Kit і Fms альте-

ративно досліджували з 100 мкМ АТФ. Після інкубування реакції кіназ протягом 1 години при кімнатній температурі, додавали 5 мкл донорних гранул у стоп-буфері, зразок перемішували і інкубували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі перед додаванням 5 мкл гранул акцептора у стоп-буфері. Зразки інкубували протягом 60 хвилин при кімнатній температурі і зчитували сигнал кожної лунки за допомогою рідера AlphaQuest. Фосфорильований субстрат зв'язується з антитілом і сигнал такої асоціації гранул донора і акцептора корелює з активністю кінази. Залежність інтенсивності сигналу від концентрації використовували для визначення IC₅₀. Умови кожної 20 мкл реакції для кожної з кіназ описані нижче.

Що стосується Raf-кіназ, B-Raf і c-Raf-1 купували готовими від Upstate Biotechnology і B-Raf V600E одержували застосовуючи експресування плазмиди P4254 у Sf9 клітини, як описано вище. Для кожної з них, кінцеві умови аналізу були такими: 0,1 нг кінази, 100 нМ біотин-МЕК1 субстрату (одержаний як описано вище) у 1х кіназного буфера (50 ммоль HEPES pH 7,0, 50 ммоль NaCl, 2 ммоль MgCl₂, 1 ммоль MnCl₂, 1 ммоль DTT, 0,01% Tween-20), потім донорні гранули вкриті стрептавідином (10 мкг/мл, Perkin Elmer Life Science) і вкриті протеїном А, зв'язаним з антифосфором MEK1/2 антитіла, гранули акцептора (10 мкг/мл, CellSignal) у стоп-буфері (50 ммоль EDTA у 1х кіназному буфері).

Jnk кінази, Jnk1 і Jnk3 купували готовими у Upstate Biotechnology і Jnk2 у Roche Protein Expression Group (Indianapolis, IN). Кінцеві умови аналізу були такими: 0,1 нг кінази (Jnk1 і Jnk3) або 0,05 нг кінази (Jnk2), 30 нМ біотин-АТФ2 (Upstate Biotechnology) у 1х кіназному буфері (20 ммоль HEPES pH 7,0, 10 ммоль MgCl₂, 1 ммоль DTT, 0,01% Tween-20), потім донорні гранули вкриті стрептавідином (10 мкг/мл, Perkin Elmer Life Science) і вкриті протеїном А, зв'язаним з антифосфором АТФ2 антитіла, гранули акцептора (10 мкг/мл, CellSignal) у стоп-буфері (50 ммоль EDTA у 1х кіназному буфері).

Fms купували у Upstate Biotechnology. Кінцеві умови аналізу були такими: 0,5 нг кінази, 30 нМ біотин-(E4Y)₁₀ (Upstate Biotechnology) у 1х кіназному буфері (8 ммоль MOPS pH 7,4, 2 ммоль MgCl₂, 8 ммоль MnCl₂, 2 ммоль DTT, 0,01% Tween-20), потім донорні гранули вкриті стрептавідином (20 мкг/мл, Perkin Elmer Life Science) і гранули акцептора, вкриті PY20 антитілом (20 мкг/мл, Perkin Elmer Life Science) у стоп-буфері (8 ммоль MOPS, pH 7,4, 100 ммоль EDTA, 0,3% BSA). Для аналізів з 100 мкМ АТФ, 1х буфер містить 8 ммоль MOPS pH 7,0, 2 ммоль MgCl₂, 8 ммоль MnCl₂, 2 ммоль DTT, 50 ммоль NaCl, 0,01% BSA і 0,01% Tween-20 і стоп-буфер містить 8 ммоль MOPS, pH 7,0, 100 ммоль EDTA, 0,01% BSA.

Kit або купували готовим у Cell Signaling Technology, або одержували застосовуючи P1332 плазмиду експресовану у *E. coli* як описано вище. Кінцеві умови аналізу були такими: 0,1 нг кінази, 100 нМ біотин-(E4Y)₃ (Open Source Biotech, Inc.) у

1х кіназному буфері (50 мМ HEPES pH7,2, 5 мМ MgCl₂, 5 мМ MnCl₂, 0,2% BSA, 0,01% NP-40), потім донорні гранули вкриті стрептавідином (1 мкг/мл, Perkin Elmer Life Science) і гранули акцептора, вкриті PY20 антитілом (1 мкг/мл, Perkin Elmer Life Science) у стоп-буфері (50 ммоль EDTA у 1х кіназному буфері). Для аналізів з 100 мкМ АТФ, застосовували 1 нг кінази і 1х буфер містив 8 ммоль MOPS pH 7,0, 1 ммоль MgCl₂, 2 ммоль MnCl₂, 1 ммоль DTT, 0,001% BSA і 0,01% Tween-

20, з субстратом, що містив 30 нМ біотин-(E4Y)₁₀ (Upstate Biotechnology). Концентрація гранули складала 10 мкг/мл у стоп-буфері, що містив 8 ммоль MOPS, pH 7,0, 100 ммоль EDTA, 0,3% BSA.

Сполуки, що пройшли скринінг і мають значення IC₅₀ менші ніж 10 мкМ, наведені у Таблицях 2a (B-Raf), 2b (B-Raf V600E), 2c (c-Raf-1), 2d (Fms), 2e (Jnk1), 2f (Jnk2), 2g (Jnk3) і 2h (Kit).

Таблиця 2a. Сполуки, що мають активність до B-Raf кінази з IC₅₀ ≤ 10 мкМ.

B-Raf	P-0007, P-0088, P-0166, P-0178, P-0188, P-0310, P-0356, P-0636, P-0685, P-0728, P-0753, P-0773, P-0774, P-0776, P-0798, P-0805, P-0806, P-0818, P-0837, P-0848, P-0850, P-0851, P-0853, P-0857, P-0860, P-0867, P-0874, P-0876, P-0877, P-0885, P-0889, P-0896, P-0897, P-0898, P-0902, P-0904, P-0907, P-0910, P-0911, P-0912, P-0913, P-0928, P-0931, P-0933, P-0937, P-0944, P-0946, P-0947, P-0952, P-0954, P-0955, P-0956, P-0958, P-0959, P-0983, P-0984, P-0991, P-0997, P-1003, P-1004, P-1006, P-1009, P-1013, P-1020, P-1028, P-1056, P-1116, P-1243, P-1244, P-1246, P-1247, P-1249, P-1250, P-1251, P-1252, P-1253, P-1254, P-1255, P-1256, P-1257, P-1258, P-1259, P-1260, P-1261, P-1262, P-1263, P-1264, P-1265, P-1266, P-1267, P-1268, P-1269, P-1270, P-1288, P-1289, P-1317, P-1318, P-1397, P-1431, P-1432, P-1433, P-1445, P-1446, P-1447, P-1455, P-1467, P-1486, P-1532, P-1534, P-1539, P-1541, P-1542, P-1544, P-1546, P-1547, P-1548, P-1549, P-1552, P-1553, P-1554, P-1559, P-1566, P-1567, P-1568, P-1569, P-1570, P-1576, P-1580, P-1581, P-1582, P-1583, P-1586, P-1589, P-1590, P-1591, P-1596, P-1597, P-1598, P-1599, P-1600, P-1602, P-1608, P-1609, P-1610, P-1612, P-1613, P-1616, P-1621, P-1627, P-1630, P-1631, P-1636, P-1637, P-1638, P-1639, P-1656, P-1660, P-1663, P-1664, P-1665, P-1670, P-1671, P-1687, P-1700, P-1701, P-1702, P-1703, P-1704, P-1705, P-1706, P-1707, P-1708, P-1709, P-1710, P-1711, P-1712, P-1713, P-1714, P-1715, P-1716, P-1717, P-1718, P-1719, P-1720, P-1721, P-1722, P-1723, P-1724, P-1725, P-1726, P-1727, P-1728, P-1729, P-1730, P-1731, P-1732, P-1733, P-1734, P-1735, P-1736, P-1737, P-1738, P-1739, P-1740, P-1741, P-1742, P-1746, P-1747, P-1748, P-1749, P-1750, P-1751, P-1752, P-1753, P-1755, P-1756, P-1757, P-1758, P-1759, P-1760, P-1762, P-1763, P-1764, P-1765, P-1766, P-1767, P-1768, P-1769, P-1770, P-1771, P-1772, P-1773, P-1774, P-1775, P-1776, P-1777, P-1778, P-1779, P-1780, P-1781, P-1782, P-1783, P-1784, P-1798, P-1799, P-1800, P-1802, P-1804, P-1816, P-1817, P-1818, P-1819,
	P-1822, P-1823, P-1825, P-1827, P-1828, P-1839, P-1840, P-1841, P-1842, P-1864, P-1865, P-1871, P-1872, P-1873, P-1878, P-1879, P-1881, P-1882, P-1907, P-1912, P-1916, P-1980, P-1996, P-1997, P-1998, P-2005, P-2006, P-2007, P-2012, P-2013

Таблиця 2b. Сполуки, що мають активність до B-Raf V600E кінази з $IC_{50} \leq 10$ мкМ.

B-Raf V600E	P-0007, P-0088, P-0166, P-0178, P-0188, P-0356, P-0493, P-0636, P-0685, P-0728, P-0753, P-0773, P-0774, P-0776, P-0798, P-0803, P-0805, P-0806, P-0818, P-0837, P-0848, P-0850, P-0851, P-0853, P-0857, P-0860, P-0867, P-0874, P-0876, P-0877, P-0885, P-0889, P-0896, P-0897, P-0898, P-0902, P-0904, P-0907, P-0910, P-0911, P-0912, P-0913, P-0928, P-0931, P-0933, P-0937, P-0944, P-0946, P-0947, P-0950, P-0952, P-0954, P-0955, P-0956, P-0957, P-0958, P-0959, P-0964, P-0971, P-0983, P-0984, P-0991, P-0997, P-1003, P-1004, P-1006, P-1009, P-1013, P-1015, P-1020, P-1028, P-1056, P-1071, P-1090, P-1116, P-1131, P-1243, P-1244, P-1246, P-1247, P-1249, P-1250, P-1251, P-1252, P-1253, P-1254, P-1255, P-1256, P-1257, P-1258, P-1259, P-1260, P-1261, P-1262, P-1263, P-1264, P-1265, P-1266, P-1267, P-1269, P-1270, P-1288, P-1289, P-1316, P-1317, P-1318, P-1345, P-1396, P-1397, P-1398, P-1403, P-1431, P-1432, P-1433, P-1444, P-1445, P-1446, P-1447, P-1449, P-1450, P-1455, P-1462, P-1466, P-1467, P-1470, P-1471, P-1486, P-1495, P-1531, P-1532, P-1534, P-1539, P-1540, P-1541, P-1542, P-1544, P-1545, P-1546, P-1547, P-1548, P-1549, P-1552, P-1553, P-1554, P-1559, P-1566, P-1567, P-1568, P-1569, P-1570, P-1572, P-1575, P-1576, P-1581, P-1582, P-1583, P-1586, P-1589, P-1590, P-1591, P-1594, P-1596, P-1597, P-1598, P-1599, P-1600, P-1601, P-1602, P-1606, P-1607, P-1608, P-1609, P-1610, P-1611, P-1612, P-1613, P-1621, P-1627, P-1630, P-1631, P-1636, P-1637, P-1638, P-1639, P-1656, P-1660, P-1663, P-1664, P-1665, P-1666, P-1670, P-1671, P-1687, P-1698, P-1700, P-1701, P-1702, P-1703, P-1704, P-1705, P-1706, P-1707, P-1708, P-1709, P-1710, P-1711, P-1712, P-1713, P-1714, P-1715, P-1716, P-1717, P-1718, P-1719, P-1720, P-1721, P-1722, P-1723, P-1724, P-1725, P-1726, P-1727, P-1728, P-1729, P-1730, P-1731, P-1732, P-1733, P-1734, P-1735, P-1736, P-1737, P-1738, P-1739, P-1740, P-1741, P-1742, P-1746, P-1747, P-1748, P-1749, P-1750, P-1751, P-1752, P-1753, P-1755, P-1756, P-1757, P-1758, P-1759, P-1760, P-1762, P-1763, P-1764, P-1765, P-1766, P-1767, P-1768, P-1769, P-1770, P-1771, P-1772, P-1773, P-1774, P-1775, P-1776, P-1777, P-1778, P-1779, P-1780, P-1781, P-1782, P-1783, P-1784, P-1797, P-1798, P-1799, P-1800, P-1802,
	P-1804, P-1816, P-1817, P-1818, P-1819, P-1822, P-1823, P-1828, P-1839, P-1840, P-1841, P-1842, P-1843, P-1864, P-1865, P-1871, P-1872, P-1873, P-1878, P-1879, P-1881, P-1882, P-1907, P-1912, P-1916, P-1980, P-1996, P-1997, P-1998, P-2005, P-2006, P-2007, P-2012, P-2013

Таблиця 2с. Сполуки, що мають активність до c-Raf-1 кінази з $IC_{50} \leq 10$ мкМ

c-Raf-1:	P-0007, P-0088, P-0166, P-0178, P-0188, P-0356, P-0636, P-0685, P-0728, P-0753, P-0773, P-0774, P-0776, P-0798, P-0805, P-0806, P-0818, P-0837, P-0848, P-0850, P-0851, P-0853, P-0857, P-0860, P-0867, P-0874, P-0876, P-0877, P-0885, P-0889, P-0896, P-0897, P-0898, P-0902, P-0904, P-0907, P-0910, P-0911, P-0912, P-0913, P-0928, P-0931, P-0933, P-0937, P-0944, P-0947, P-0950, P-0952, P-0954, P-0955, P-0956, P-0957, P-0958, P-0959, P-0964, P-0971, P-0983, P-0991, P-0997, P-1003, P-1004, P-1006, P-1009, P-1013, P-1015, P-1020, P-1028, P-1056, P-1071, P-1243, P-1244, P-1246, P-1247, P-1249, P-1250, P-1251, P-1253, P-1254, P-1255, P-1256, P-1257, P-1258, P-1260, P-1261, P-1262, P-1265, P-1288, P-1289, P-1316, P-1317, P-1318, P-1396, P-1397, P-1398, P-1403, P-1431, P-1432, P-1433, P-1455, P-1541, P-1542, P-1546, P-1547, P-1581, P-1583, P-1630, P-1671, P-1712, P-1713, P-1714, P-1733, P-1737, P-1738, P-1739, P-1740, P-1783, P-1839, P-1864, P-1871, P-1873, P-1878, P-1879, P-1881, P-1882
----------	---

Таблиця 2d. Сполуки, що мають активність до Fms кінази з $IC_{50} \leq 10$ мкМ

Fms:	P-0007, P-0088, P-0166, P-0636, P-0685, P-0753, P-0773, P-0774, P-0798, P-0805, P-0806, P-0818, P-0837, P-0848, P-0850, P-0851, P-0853, P-0857, P-0867, P-0874, P-0876, P-0885, P-0898, P-0911, P-0913, P-0931, P-0933, P-0952, P-0954, P-0955, P-0956, P-0958, P-1009, P-1013, P-1246, P-1247, P-1249, P-1250, P-1251, P-1252, P-1253, P-1255, P-1259, P-1260, P-1262, P-1263, P-1264, P-1265, P-1266, P-1267, P-1269, P-1289, P-1316, P-1317, P-1318, P-1340, P-1397, P-1400, P-1403, P-1431, P-1432, P-1433, P-1445, P-1447, P-1449, P-1450, P-1455, P-1462, P-1466, P-1467, P-1470, P-1471, P-1486, P-1495, P-1496, P-1532, P-1534, P-1541, P-1542, P-1544, P-1545, P-1546, P-1547, P-1548, P-1549, P-1552, P-1553, P-1554, P-1559, P-1566, P-1567, P-1568, P-1569, P-1570, P-1571, P-1572, P-1575, P-1576, P-1580, P-1581, P-1583, P-1586, P-1587, P-1589, P-1591, P-1594, P-1595, P-1596, P-1597, P-1598, P-1599, P-1602, P-1606, P-1608, P-1609, P-1610, P-1611, P-1612, P-1613, P-1615, P-1616, P-1618, P-1621, P-1625, P-1627, P-1630, P-1631, P-1636, P-1637, P-1638, P-1639, P-1652, P-1653, P-1654, P-1656, P-1657, P-1660, P-1663, P-1664, P-1665, P-1670, P-1671, P-1687, P-1700, P-1701, P-1702, P-1703, P-1704, P-1705, P-1706, P-1707, P-1708, P-1709, P-1710, P-1711, P-1712, P-1713, P-1714, P-1715, P-1716, P-1717, P-1718, P-1719, P-1720, P-1721, P-1722, P-1723, P-1724, P-1725, P-1726, P-1727, P-1728, P-1729, P-1730, P-1731, P-1732, P-1733, P-1734, P-1735, P-1736, P-1737, P-1738, P-1739, P-1740, P-1741, P-1742, P-1746, P-1747, P-1748, P-1749, P-1750, P-1751, P-1753, P-1754, P-1755, P-1756, P-1757, P-1758, P-1759, P-1760, P-1761, P-1762, P-1763, P-1764, P-1765, P-1766, P-1767, P-1768, P-1769, P-1771, P-1772, P-1773, P-1774, P-1775, P-1776, P-1778, P-1779, P-1780, P-1781, P-1782, P-1783, P-1784, P-1796, P-1798, P-1799, P-1800, P-1802, P-1803, P-1804, P-1816, P-1817, P-1818, P-1819, P-1821, P-1822, P-1827, P-1828, P-1839, P-1840, P-1864, P-1871, P-1872, P-1873, P-1878, P-1879, P-1881, P-1882, P-1907, P-1912, P-1916, P-1980, P-1996, P-1997, P-1998, P-2005, P-2006, P-2007, P-2012, P-2013
------	--

Таблиця 2e. Сполуки, що мають активність до Jnk1 кінази з $IC_{50} \leq 10$ мкМ

Jnk1:	P-0088, P-0636, P-0685, P-0728, P-0753, P-0774, P-0848, P-0850, P-0851, P-0853, P-0860, P-0876, P-0897, P-0956, P-0958, P-0991, P-0997, P-1009, P-1251, P-1253, P-1256, P-1260, P-1262, P-1266, P-1288, P-1289, P-1317, P-1318, P-1400, P-1432, P-1433, P-1445, P-1446, P-1447, P-1486, P-1534, P-1546, P-1547, P-1548, P-1549, P-1553, P-1554, P-1566, P-1567, P-1570, P-1576, P-1589, P-1591, P-1596, P-1602, P-1610, P-1611, P-1618, P-1621, P-1627, P-1631, P-1636, P-1637, P-1638, P-1639, P-1656, P-1660, P-1687, P-1702, P-1706, P-1707, P-1708, P-1720, P-1722, P-1723, P-1724, P-1725, P-1727, P-1730, P-1731, P-1742, P-1748, P-1749, P-1750, P-1751, P-1755, P-1756, P-1757, P-1759, P-1760, P-1764, P-1765, P-1767, P-1770, P-1775, P-1776, P-1777, P-1778, P-1779, P-1827, P-1828, P-1839, P-1842, P-1864, P-1873, P-1878, P-1879, P-1896, P-1897, P-1898, P-2007
-------	---

Таблиця 2f. Сполуки, що мають активність до Jnk2 кінази з $IC_{50} \leq 10$ мкМ

Jnk2:	P-0088, P-0685, P-1253, P-1318, P-1445, P-1447, P-1486, P-1547, P-1548, P-1554, P-1566, P-1567, P-1570, P-1575, P-1576, P-1589, P-1591, P-1602, P-1611, P-1621, P-1627, P-1656, P-1671, P-1687, P-1700, P-1702, P-1711, P-1720, P-1722, P-1723, P-1724, P-1727, P-1728, P-1729, P-1730, P-1731, P-1732, P-1737, P-1742, P-1748, P-1749, P-1750, P-1751, P-1753, P-1755, P-1756, P-1757, P-1759, P-1760, P-1764, P-1765, P-1767, P-1770, P-1776, P-1777, P-1778, P-1779, P-1827, P-1828, P-1864, P-2007
-------	--

Таблиця 2g. Сполуки, що мають активність до Jnk3 кінази з $IC_{50} \leq 10$ мкМ

Jnk3:	P-0088, P-0132, P-0166, P-0636, P-0753, P-0774, P-0851, P-0991, P-1253, P-1289, P-1317, P-1318, P-1400, P-1445, P-1447, P-1486, P-1534, P-1546, P-1547, P-1548, P-1554, P-1566, P-1567, P-1570, P-1576, P-1589, P-1591, P-1610, P-1611, P-1618, P-1621, P-1636, P-1687, P-1702, P-1703, P-1704, P-1706, P-1707, P-1713, P-1716, P-1720, P-1722, P-1724, P-1742, P-1748, P-1749, P-1750, P-1753, P-1756, P-1757, P-1759, P-1764, P-1765, P-1767, P-1770, P-1775, P-1776, P-1777, P-1827, P-1828, P-1864, P-2007
-------	--

Таблиця 2h. Сполуки, що мають активність до Kit кінази з $IC_{50} \leq 10$ мкМ

Kit:	P-0007, P-0088, P-0132, P-0166, P-0636, P-0685, P-0753, P-0773, P-0774, P-0776, P-0798, P-0806, P-0818, P-0837, P-0848, P-0850, P-0851, P-0853, P-0857, P-0860, P-0867, P-0874, P-0876, P-0877, P-0885, P-0889, P-0898, P-0907, P-0910, P-0911, P-0913, P-0931, P-0933, P-0937, P-0952, P-0954,
	P-0955, P-0956, P-0958, P-0964, P-0983, P-1009, P-1013, P-1246, P-1247, P-1249, P-1250, P-1251, P-1252, P-1253, P-1254, P-1255, P-1256, P-1257, P-1259, P-1260, P-1261, P-1262, P-1263, P-1264, P-1266, P-1267, P-1268, P-1269, P-1275, P-1289, P-1316, P-1317, P-1318, P-1396, P-1397, P-1400, P-1403, P-1431, P-1432, P-1433, P-1445, P-1446, P-1447, P-1449, P-1450, P-1455, P-1462, P-1466, P-1467, P-1470, P-1471, P-1486, P-1495, P-1531, P-1532, P-1534, P-1541, P-1542, P-1544, P-1545, P-1546, P-1547, P-1548, P-1549, P-1552, P-1553, P-1554, P-1559, P-1566, P-1567, P-1568, P-1569, P-1575, P-1576, P-1580, P-1581, P-1582, P-1583, P-1590, P-1591, P-1598, P-1599, P-1630, P-1671, P-1700, P-1703, P-1704, P-1705, P-1706, P-1707, P-1708, P-1709, P-1711, P-1712, P-1713, P-1714, P-1718, P-1719, P-1720, P-1733, P-1737, P-1739, P-1740, P-1767, P-1776, P-1783, P-1798, P-1822, P-1839, P-1840, P-1864, P-1865, P-1871, P-1872, P-1873, P-1878, P-1879, P-1881, P-1882, P-1980, P-1996, P-1997, P-1998

Послідовності плазмід і інформація про ПЛР праймери:

B-Raf V600E

ПЛР праймери

BRAF	BRAF437D-S	ACGGGACCATATGGATGATTGGGAGATTCTCTGA (SEQ ID NO:___)	4783
	BRAF722K-A	CACTGGTCGACTATTTTGGCAATGAGCGGGCCA (SEQ ID NO:___)	4784
	BRAFV599E-S	GGTCTAGCTACAGAAAAATCTCGATGGAG (SEQ ID NO:___)	893
	BRAFV599E-A	CTCCATCGAGATTTTCTGTAGCTAGACC (SEQ ID NO:___)	894

P4254. pFastBacBD-CDC37 BRAF D437-K722-X, V600E

tattccggattattcataccgtcccaccatcgggcgcggatctcgggtccgaaacc
atgtcgtactaccatcaccatcaccatcacgattacgatatcccaacgaccgaaacctg
M S Y Y H H H H H D Y D I P T T E N L
tattttcagggccatatggatgattgggagattcctgatgggcagattacagtgggacaa
Y F Q G H M D D W E I P D G Q I T V G Q
agaattggatctggatcatttggacagtctacaagggaaagtggcatggtgatgtggca
R I G S G S F G T V Y K G K W H G D V A
gtgaaaatgttgatgtgacagcacctacacctcagcagttacaagccttcaaaaatgaa
V K M L N V T A P T P Q Q L Q A F K N E
gtaggagtactcaggaacacgacatgtgaatatactactcttcattgggctattccaca
V G V L R K T R H V N I L L F M G Y S T
aagccacaactggctattgttaccagtggtgtgagggctccagcttgatcaccatctc
K P Q L A I V T Q W C E G S S L Y H H L
catatcattgagaccaaatttgagatgatcaaacttatagatattgcacgacagactgca
H I I E T K F E M I K L I D I A R Q T A
cagggcatggattacttacacgccaagtcaatcatccacagagacctcaagagtaataat
Q G M D Y L H A K S I I H R D L K S N N
atatttcttcataagacctcacagtaaaaaataggtgattttggtctagctacagaaaa
I F L H E D L T V K I G D F G L A T E K
tctcgtatggagtgggtcccacagtttgaacagttgtctggatccattttgtggatggca
S R W S G S H Q F E Q L S G S I L W M A
ccagaagtcacagaatgcaagataaaaaatccatacagctttcagtcagatgtatatgca
P E V I R M Q D K N P Y S F Q S D V Y A
tttggattgtctgtatgaattgatgactggacagttaccttattcaaacatcaacaac
F G I V L Y E L M T G Q L P Y S N I N N
agggaccagataatttttatgggtgggacgaggataacctgtctccagatctcagtaaggta
R D Q I I F M V G R G Y L S P D L S K V
cggagtaactgtccaaaagccatgaagagattaatggcagagtgcctcaaaaagaaaaga
R S N C P K A M K R L M A E C L K K K R
gatgagagaccactctttcccaaattctcgctctattgagctgctggcccgctcattg
D E R P L F P Q I L A S I E L L A R S L
ccaaaatagtcgactagagcctgcagtcctcgaggcatgcggtaccaagctt (SEQ ID NO:___)
P K - (SEQ ID NO:___)

KIT	8K1A	ATGTACGAAGTTCAGTGGAAAGTTGTTGAAGAAATCAACGG (SEQ ID NO: ____)	1776
	8K1B	GGTCGATGTAAACGTAGTTGTTACCGTTGATTTCTTCAACAACTTT (SEQ ID NO: ____)	1777
	8K2A	AACAACTACGTTTACATCGACCCGACCCAGCTGCCGTACGAC (SEQ ID NO: ____)	1779
	8K2B	GTTACGCGGGAACCTCCCATTTGTGGTCGTACGGCAGCTGGGTC (SEQ ID NO: ____)	1781
	8K3A	AAATGGGAGTTCCCGCGTAACCGTCTGTCTTTCGGTAAAACCC (SEQ ID NO: ____)	1782
	8K3B	ACCGAACGCACCCGCACCCAGGGTTTACCGAAAGACAGAC (SEQ ID NO: ____)	1783
	8K4A	GGTGCGGGTGCGTTTCGGTAAAGTTGTTGAAGCGACCGGTACG (SEQ ID NO: ____)	1784
	8K4B	GCCGCGTCAGATTTGATCAGACCGTACGCGGTGCTTCAAC (SEQ ID NO: ____)	1785
	8K5A	CTGATCAAATCTGACGCGCGATGACCGTTGCGGTTAAATGC (SEQ ID NO: ____)	1786
	8K5B	GTCAGGTGCGCAGACGGTTTCAGCATTTTAACCGCAACGGTCA (SEQ ID NO: ____)	1787
	8K6A	AAACCGTCTGCGCACCTGACCGAACGTGAAGCGCTGATGTCTG (SEQ ID NO: ____)	1788
	8K6B	CCAGGTAAGACAGAACTTTCAGTTCAGACATCAGCGCTTCACGT (SEQ ID NO: ____)	1789
	8K7A	CTGAAAGTTCTGTCTTACCTGGGTAAACACATGAACATCGTTAA (SEQ ID NO: ____)	1791
	8K7B	GGTGACGCACCCAGCAGGTTAACGATGTTTATGTGGTTAC (SEQ ID NO: ____)	1792
	8K8A	CTGCTGGGTGCGTGACCATCGGTGGTCCGACCCTGGTTATCA (SEQ ID NO: ____)	1793
	8K8B	GTCACCGTAGCAGCAGTATTCGGTGATAACCAGGGTCGGACCA (SEQ ID NO: ____)	1794
	8K9A	GAATACTGCTGTACGGTGACCTGCTGAACTTCCTGCGTCGTA (SEQ ID NO: ____)	1795
	8K9B	AGAGCAGATGAAAGAGTCACGTTTACGACGCAGGAAGTTCAGC (SEQ ID NO: ____)	1796
	8K10A	CGTGACTCTTTCATCTGCTCTAAACAGGAAGACCACGCGGAAG (SEQ ID NO: ____)	1797
	8K10B	CAGCAGGTTTTTGTACAGCGCCGCTTCCGCGTGGTCTTCTGT (SEQ ID NO: ____)	1798
	8K11A	GCGCTGTACAAAACCTGCTGCACTCTAAAGAATCTTCTTGCTC (SEQ ID NO: ____)	1799
	8K11B	CCATGTATTCGTTGGTAGAGTCAGAGCAAGAAGATTCTTTAGAGT (SEQ ID NO: ____)	1811
	8K11A	GACTCTACCAACGAATACATGGACATGAAACCGGGTGTTCCTTA (SEQ ID NO: ____)	1812

		(SEQ ID NO: ____)	
8K11B	TCCGCTTTGGTCGGAACAACGTAAGAAACACCCGGTTTCATGT	(SEQ ID NO: ____)	1813
8K12A	GTTGTTCCGACCAAAGCGGACAAACGTCGTTCTGTTCTGTATCG	(SEQ ID NO: ____)	1814
8K12B	TAACGTCACGTTTCGATGTAAGAACCGATACGAACAGAACGACGTTT	(SEQ ID NO: ____)	1815
8K13A	TCTTACATCGAACGTGACGTTACCCCGCGCATGGAAGACG	(SEQ ID NO: ____)	1816
8K13B	CCAGGTCCAGCGCCAGTTCGTCGTCTTCCATGATCGCCGG	(SEQ ID NO: ____)	1817
8K14A	GAAC TGCGCTGGACCTGGAAGACCTGCTGTCTTTCTCTTACC	(SEQ ID NO: ____)	1818
8K14B	GAACGCCATACCTTTTCGCAACCTGGTAAGAGAAAGACAGCAGGT	(SEQ ID NO: ____)	1819
8K15A	GTTGCGAAAGGTATGGCGTTCCTGGCGTCTAAAACTGCATCCA	(SEQ ID NO: ____)	1821
8K15B	CGCGCCGCCAGGTCACGGTGGATGCAGTTTTTAGACGCC	(SEQ ID NO: ____)	1822
8K16A	CGTGACCTGGCGGCGGTAACATCCTGCTGACCCACGGTCG	(SEQ ID NO: ____)	1823
8K16B	ACCGAAGTCGCAGATTTTGGTGATACGACCGTGGGTCAGCAGG	(SEQ ID NO: ____)	1824
8K17A	ACCAAAATCTGCGACTTCGGTCTGGCGCGTGACATCAAAAACG	(SEQ ID NO: ____)	1825
8K17B	GTTACCTTTAACAACGTAGTTAGAGTCGTTTTTGATGTCACGCGCC	(SEQ ID NO: ____)	1826
8K18A	TCTAACTACGTTGTTAAAGGTAACGCGCGTCTGCCGGTTAAATG	(SEQ ID NO: ____)	1827
8K18B	GAAGATAGATTCCGGCGCCATCCATTTAACCGGCAGACGCGC	(SEQ ID NO: ____)	1829
8K19A	ATGGCGCCGGAATCTATCTTCAACTGCGTTTACACCTTCGAATC	(SEQ ID NO: ____)	1831
8K19B	GATACCGTAAGACCAAACGTCAGATTCGAAGGTGTAAACGCAG	(SEQ ID NO: ____)	1832
8K20A	GACGTTTGGTCTTACGGTATCTTCCTGTGGGAAGTGTCTCTC		1833

		(SEQ ID NO: ____)	
8K20B		CCTGTGGGAAGTCTCTCTGGGTTCTTCTCCGTACCCGG (SEQ ID NO: ____)	1834
8K21A		GGTTCTTCTCCGTACCCGGGTATGCCGGTTGACTCTAAATTCTAT (SEQ ID NO: ____)	1835
8K21B		CGGAAACCTTCTTTGATCATTTTGTAGAATTTAGAGTCAACCGGC (SEQ ID NO: ____)	1836
8K22A		AAAATGATCAAAGAAGGTTTCCGTATGCTGTCTCCGGAACACG (SEQ ID NO: ____)	1837
8K22B		ATGTCGTACATTTCCGCCGGCGCGTGTCCGGAGACAGCATA (SEQ ID NO: ____)	1838
8K23A		CCGGCGGAAATGTACGACATCATGAAAACCTGCTGGGACGCG (SEQ ID NO: ____)	1839
8K23B		AAGGTCGGACGTTTCAGCGGGTCCGCGTCCAGCAGGTTTTC (SEQ ID NO: ____)	1841
8K24A		CCGCTGAAACGTCCGACCTTCAAACAGATCGTTCAGCTGATCG (SEQ ID NO: ____)	1842
8K24B		TTGGTAGATTCAGAGATCTGTTTTTCGATCAGCTGAACGATCTGTT (SEQ ID NO: ____)	1843
8K25A		AAACAGATCTCTGAATCTACCAACCACATCTACTCTAACCTGGC (SEQ ID NO: ____)	1844
8K25B		TGACGGTTCGGAGAGCAGTTCGCCAGGTTAGAGTAGATGTGG (SEQ ID NO: ____)	1845
8K26A		AACTGCTCTCCGAACCGTCAGAAACCGTTGTTGACCACTCTG (SEQ ID NO: ____)	1846
8K26B		GTAGAACCAACAGAGTTGATACGAACAGAGTGGTCAACAACCGGT (SEQ ID NO: ____)	1847
8K27A		CGTATCAACTCTGTTGGTTCTACCGCGTCTTCTTCTCAGCCG (SEQ ID NO: ____)	1848
8K27B		AACGTCGTCGTGAACCAGCAGCGGCTGAGAAGAAGACGCG (SEQ ID NO: ____)	1849
8K-F		GTTGTTTCATATGTACGAAGTTCAGTGGAAAG (SEQ ID NO: ____)	1851
8K-R		GTTGTTTGTGCGACTAAACGTCGTCGTGAACCAGCAG (SEQ ID NO: ____)	1852
KIT		GTTCTTGTCGACTATTTCTGACGGTTCGGAGAGC	3411
COD- K948X		(SEQ ID NO: ____)	

P1332.N6 BI PTP KIT M552-K948-X COD

taatacgaactcactataggggaattgtgagcggataacaattccccctctagaaataattt
tgtttaactttaagaaggagatataccatgggtcaccaccatcaccatcatatgtacgaa
M G H H H H H H M Y E
gttcagtggaaagttgttgaagaaatcaacggtaacaactacgtttacatcgacccgacc
V Q W K V V E E I N G N N Y V Y I D P T
cagctgccgtacgaccacaaatgggagttcccgcgtaaccgtctgtctttcggtaaaacc
Q L P Y D H K W E F P R N R L S F G K T
ctgggtgcgggtgcgttcggtaaagttgttgaagcgaccggtacggtctgatcaaactt
L G A G A F G K V V E A T A Y G L I K S
gacgcggcgatgaccgttgcggttaaaatgctgaaaccgtctgcgcacctgaccgaacgt
D A A M T V A V K M L K P S A H L T E R
gaagcgtgatgtctgaactgaaagttctgtcttacctgggtaaccacatgaacatcggtt
E A L M S E L K V L S Y L G N H M N I V
aacctgctgggtgcgtgcaccatcggtgggtccgaccctgggttatcaccgaataactgctgc
N L L G A C T I G G P T L V I T E Y C C
tacgggtgacctgctgaacttctgcgtcgtaaacgtgactctttcatctgctctaaacag
Y G D L L N F L R R K R D S F I C S K Q
gaagaccacgcggaagcggcgctgtacaaaaacctgctgcactctaaagaatcttcttgc
E D H A E A A L Y K N L L H S K E S S C
tctgactctaccaacgaatacatggacatgaaaccgggtgtttcttacgttgttccgacc
S D S T N E Y M D M K P G V S Y V V P T
aaagcggacaaacgtcggttctgttcgtatcgggttcttacatcgaacgtgacgttaccctg
K A D K R R S V R I G S Y I E R D V T P
gcatatcgtgaagacgacgaactggcgctggacctggaagacctgctgtctttctcttac
A I M E D D E L A L D L E D L L S F S Y
cagggttgcgaaaggtatggcggttctggcgctctaaaaactgcatccaccgtgacctggcg
Q V A K G M A F L A S K N C I H R D L A
gcgcgtaacatcctgctgacccacggctcgatcaccaaaatctgcgacttcgggtctggcg
A R N I L L T H G R I T K I C D F G L A
cgtgacatcaaaaacgactctaactacgttgttaaaggtaacgcgcgtctgccgggttaaa
R D I K N D S N Y V V K G N A R L P V K
tggatggcgccggaatctatcttcaactgcgtttacaccttcgaatctgacgtttggctt
W M A P E S I F N C V Y T F E S D V W S
tacgggtatcttctgtgggaactgttctctctgggttcttctccgtacccgggtatgccg
Y G I F L W E L F S L G S S P Y P G M P
gttgactctaaattctacaaaatgatcaagaagggtttccgtatgctgtctccggaacac
V D S K F Y K M I K E G F R M L S P E H
gcgccggcggaatgtacgacatcatgaaaacctgctgggacgcggaccgctgaaacgt
A P A E M Y D I M K T C W D A D P L K R
ccgaccttcaaacagatcggttcagctgatcgaaaaacagatctctgaatctaccaaccac
P T F K Q I V Q L I E K Q I S E S T N H
atctactctaacctggcgaactgctctccgaaccgtcagaaatagtcgactgaaaaagga
I Y S N L A N C S P N R Q K - (SEQ ID NO:___)
agagt (SEQ ID NO:___)

MEK1 субстрат
ПЛР праймеры

MEK1	MEK1-S	CGGGTCCCATATGCCCAAGAAGAAGCCGAC (SEQ ID NO:___)	755
	MEK-HIS	GTTCGTTGTCGACGACGCCAGCAGCATGGGTTG (SEQ ID NO:___)	2127
	K97A-1 (K104A)	CTAATTCATCTGGAGATCGCGCCCGCAATCCGG (SEQ ID NO:___)	2023
	K97A-2 (K104A)	CCGGATTGCGGGCGCGATCTCCAGATGAATTAG (SEQ ID NO:___)	2024

P1277.pGEX-BIO MEK1 K97A

atgtccctatactaggttattggaaaattaagggccttgtgcaaccactcgacttctt
M S P I L G Y W K I K G L V Q P T R L L
ttggaatatcttgaagaaaaatatgaagagcatttgtatgagcgcgatgaaggatgataaa
L E Y L E E K Y E E H L Y E R D E G D K
tggcgaaacaaaaagtttgaattgggtttggagtttcccaatcttccttattatattgat
W R N K K F E L G L E F P N L P Y Y I D
ggtgatgttaaattaacacagtctatggccatcatacgttatatagctgacaagcacaac
G D V K L T Q S M A I I R Y I A D K H N
atgttgggtggttgtccaaaagagcgtgcagagatttcaatgcttgaaggagcggttttg
M L G G C P K E R A E I S M L E G A V L
gatattagatacgggtgttctcgagaattgcatatagtaaagactttgaaactctcaaagtt
D I R Y G V S R I A Y S K D F E T L K V
gattttcttagcaagctacctgaaatgctgaaaatgttcgaagatcgtttatgtcataaaa
D F L S K L P E M L K M F E D R L C H K

acatatTTAAATGGTgATcatgtaacccATcctgacttcatgttgTatgacgctcttgat
T Y L N G D H V T H P D F M L Y D A L D
gttgTTTTatacatggacccaatgtgcctggatgcgttcccaaaattagtttgttttaa
V V L Y M D P M C L D A F P K L V C F K
aaacgtattgaagctatcccacaaattgataagtacttgaaatccagcaagtatatagca
K R I E A I P Q I D K Y L K S S K Y I A
tggcctttgcagggctggcaagccacgtttgggtggcgaccatcctccaaaatcggat
W P L Q G W Q A T F G G G D H P P K S D
ctggttccgcgtggatctcatatgcccagaagaagccgacgcccattccagctgaacccg
L V P R G S H M P K K K P T P I Q L N P
gccccgcagggctctgcagttaacgggaccagctctgcggagaccaacttgaggccttg
A P D G S A V N G T S S A E T N L E A L
cagaagaagctggaggagctagagcttgatgagcagcagcgaaagcgcttgaggccttt
Q K K L E E L E L D E Q Q R K R L E A F
cttaccagaagcagaaggtgggagaactgaaggatgacgactttgagaagatcagtgag
L T Q K Q K V G E L K D D D F E K I S E
ctgggggctggcaatggcgtgtggtgttcaaggctctccacaagccttctggcctggtc
L G A G N G G V V F K V S H K P S G L V
atggccagagcgctaattcatctggagatcaaaccgcaatccggaaccagatcataagg
M A R A L I H L E I K P A I R N Q I I R
gagctgcaggttctgcatgagtgcactctccgtacatcggtgggcttctatggtgcgttc
E L Q V L H E C N S P Y I V G F Y G A F
tacagcgatggcgagatcagtatctgcatggagcacatggatggaggttctctggatcaa
Y S D G E I S I C M E H M D G G S L D Q
gtcctgaagaaagctggaagaattcctgaacaaattttaggaaggttagcattgtgtga
V L K K A G R I P E Q I L G K V S I A V
ataaaaggcctgacatatctgagggagaagcacaagatcatgcacagagatgtcaagccc
I K G L T Y L R E K H K I M H R D V K P
tccaacatcctagtcaactcccgtggggagatcaagctctgtgactttggggtcagcggg
S N I L V N S R G E I K L C D F G V S G
cagctcatcgactccatggccaactccttcgtgggcacaaggtcctacatgtcgccagaa
Q L I D S M A N S F V G T R S Y M S P E
agactccaggggactcattactctgtgcagtcagacatctggagcatgggactgtctctg
R L Q G T H Y S V Q S D I W S M G L S L
gtagagatggcgggtgggaggtatcccatccctcctccagatgccaaggagctggagctg
V E M A V G R Y P I P P P D A K E L E L
atgtttgggtgccaggtggaaggagatgaggctgagacccacccaggccaaggaccccc
M F G C Q V E G D A A E T P P R P R T P

```

gggaggcccccttagctcatacggaatggacagccgacctcccatggcaatttttgagttg
G R P L S S Y G M D S R P P M A I F E L
ttggattacatagtcacagagcctcctccaaaactgccagtgagggttcagttctggaa
L D Y I V N E P P P K L P S G V F S L E
tttcaagattttgtgaataaatgcttaataaaaaaccccgagagagagcagatttgaag
F Q D F V N K C L I K N P A E R A D L K
caactcatgggttcagtgcttttatcaagagatctgatgctgaggaagtggattttgcaggt
Q L M V H A F I K R S D A E E V D F A G
tggctctgctccaccatcggccttaaccagcccagcacaccaacccatgctgctggcgctc
W L C S T I G L N Q P S T P T H A A G V
gtcgacctgaacgacatcttcgaagctcagaaaatcgaatggcaccgtagaatttc
V D L N D I F E A Q K I E W H R -
(нуклеїнова кислота SEQ ID NO: __)
(поліпептид SEQ ID NO: __)

```

Додаткові приклади деяких способів, розглянутих у даному винаході знаходяться у наступних заявках: тимчасова заявка США № 60/580,898, подана 17 червня 2004 р.; тимчасова заявка США № 60/682,076, подана 17 2005 р.; тимчасова заявка США № 60/682,058, подана 17 травня 2005 р.; тимчасова заявка США № 60/682,063, подана 17 травня 2005 р.; тимчасова заявка США № 60/682,051, подана 17 травня 2005 р.; тимчасова заявка США № 60/682,042, подана 17 травня 2005 р.; тимчасова заявка США № 60/692,750, подана 22 червня 2005 р.; і тимчасова заявка США № 60/692,960, подана 22 червня 2005 р.; кожна з яких наведена тут за допомогою посилання в усій повноті, включаючи всі специфікації, фігури і Таблиці і з будь-якою метою.

Всі патенти і інші посилання наведені в описі винаходу є індикативними щодо сучасного рівня в даній галузі техніки і є наведеними тут шляхом посилання в усій повноті, включаючи будь-які Таблиці і фігури, так само якби кожне посилання було наведене тут в усій своїй повноті індивідуально за допомогою посилання.

Будь-який спеціаліст в даній галузі з готовністю визнає, що даний винахід є добре адаптований для одержання згаданих цілей і переваг, які є його невід'ємною складовою. Способи, варіанти і композиції як описано тут є репрезентативними, і є прикладами переважних втілень, які не обмежують обсягу винаходу. Зміни і інші застосування, які будуть очевидні спеціалісту в даній галузі, що досягне ідею винаходу, є визначеними обсягом формули винаходу.

Будь-якому спеціалісту в даній галузі буде очевидно, що зміна замісників і модифікація сполук винаходу не виходитиме за межі даного винаходу. Наприклад, зміни можуть стосуватися умов кристалізації або співкристалізації Ret і Ret сурогатних білків і/або можуть застосовуватися

різні послідовності кіназних доменів. Отже, такі додаткові втілення знаходяться в рамках даного винаходу і наведеної формули винаходу.

Винахід ілюстративно описаний тут може використовуватись за відсутності будь-якого елемента або елементів, обмеження чи обмежень, наведених тут. Отже, наприклад, у кожному випадку будь-який з термінів "містить", "по суті складається з" і "складається з" можуть замінювати один одиний. Терміни і вирази, які використовуються як терміни опису винаходу, наведені не з метою обмеження, тому вживання цих термінів і виразів не виключає будь-яких їх еквівалентів або їх частин, в рамках винаходу можливі будь-які їх модифікації. Отже, зрозуміло, що хоча даний винахід є специфічно розкритим за допомогою його переважних втілень і необов'язкових особливостей, модифікації і варіації наведених тут концепцій можуть бути очевидними спеціалісту в даній галузі і що такі модифікації і варіації знаходяться в рамках винаходу, як це описано в формулі винаходу.

Додатково, якщо особливості або аспекти винаходу описані за допомогою формул Маркуша, або інших угруповань альтернативних ознак, спеціаліст в даній галузі знатиме, що винахід є також описаним за допомогою будь-якого окремого об'єкта або підгрупи об'єктів групи Маркуша або іншої групи.

Також, якщо не зазначено інакше, якщо втілення забезпечує численні цифрові значення, додаткові втілення описані за допомогою двох різних значень, які є початком і кінцем проміжку, до якого входять ці значення. Такі проміжки також знаходяться у рамках описаного винаходу.

Отже, додаткові втілення знаходяться в рамках обсягу винаходу і наведеної далі формули винаходу.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> ПЛЕКСІКОН, ІНК.

<120> СПОЛУКИ ТА СПОСОБИ МОДУЛЮВАННЯ АКТИВНОСТІ КІНАЗ, ТА ПОКАЗАННЯ ДЛЯ
ІХ ЗАСТОСУВАННЯ

<130> 039363-2850

<140> PCT/US06/024361

<141> 2006-06-21

<150> 60/692,960

<151> 2005-06-22

<150> 60/731,528

<151> 2005-10-28

<160> 73

<170> PatentIn Ver. 3.3

<210> 1

<211> 33

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 1

acgggaccat atggatgatt gggagattcc tga

33

<210> 2

<211> 33

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 2

cactggtcga ctattttggc aatgagcggg cca

33

<210> 3

<211> 29

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

401

95244

402

<400> 3

ggtctagcta cagaaaaatc tcgatggag

29

<210> 4

<211> 29

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 4

ctccatcgag atttttctgt agctagacc

29

<210> 5

<211> 1006

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
плазмід

<220>

<221> CDS

<222> (56)..(961)

<400> 5

tattccggat tattcatacc gtcccacccat cgggcgcgga tctcggtccg aaacc atg 58
Met
1tcg tac tac cat cac cat cac cat cac gat tac gat atc cca acg acc 106
Ser Tyr Tyr His His His His His His Asp Tyr Asp Ile Pro Thr Thr
5 10 15gaa aac ctg tat ttt cag ggc cat atg gat gat tgg gag att cct gat 154
Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His Met Asp Asp Trp Glu Ile Pro Asp
20 25 30ggg cag att aca gtg gga caa aga att gga tct gga tca ttt gga aca 202
Gly Gln Ile Thr Val Gly Gln Arg Ile Gly Ser Gly Ser Phe Gly Thr
35 40 45gtc tac aag gga aag tgg cat ggt gat gtg gca gtg aaa atg ttg aat 250
Val Tyr Lys Gly Lys Trp His Gly Asp Val Ala Val Lys Met Leu Asn
50 55 60 65gtg aca gca cct aca cct cag cag tta caa gcc ttc aaa aat gaa gta 298
Val Thr Ala Pro Thr Pro Gln Gln Leu Gln Ala Phe Lys Asn Glu Val
70 75 80gga gta ctc agg aaa aca cga cat gtg aat atc cta ctc ttc atg ggc 346
Gly Val Leu Arg Lys Thr Arg His Val Asn Ile Leu Leu Phe Met Gly

403	95244	404	
85	90	95	
tat tcc aca aag cca caa ctg gct att gtt acc cag tgg tgt gag ggc			394
Tyr Ser Thr Lys Pro Gln Leu Ala Ile Val Thr Gln Trp Cys Glu Gly			
100	105	110	
tcc agc ttg tat cac cat ctc cat atc att gag acc aaa ttt gag atg			442
Ser Ser Leu Tyr His His Leu His Ile Ile Glu Thr Lys Phe Glu Met			
115	120	125	
atc aaa ctt ata gat att gca cga cag act gca cag ggc atg gat tac			490
Ile Lys Leu Ile Asp Ile Ala Arg Gln Thr Ala Gln Gly Met Asp Tyr			
130	135	140	145
tta cac gcc aag tca atc atc cac aga gac ctc aag agt aat aat ata			538
Leu His Ala Lys Ser Ile Ile His Arg Asp Leu Lys Ser Asn Asn Ile			
150	155	160	
ttt ctt cat gaa gac ctc aca gta aaa ata ggt gat ttt ggt cta gct			586
Phe Leu His Glu Asp Leu Thr Val Lys Ile Gly Asp Phe Gly Leu Ala			
165	170	175	
aca gaa aaa tct cga tgg agt ggg tcc cat cag ttt gaa cag ttg tct			634
Thr Glu Lys Ser Arg Trp Ser Gly Ser His Gln Phe Glu Gln Leu Ser			
180	185	190	
gga tcc att ttg tgg atg gca cca gaa gtc atc aga atg caa gat aaa			682
Gly Ser Ile Leu Trp Met Ala Pro Glu Val Ile Arg Met Gln Asp Lys			
195	200	205	
aat cca tac agc ttt cag tca gat gta tat gca ttt gga att gtt ctg			730
Asn Pro Tyr Ser Phe Gln Ser Asp Val Tyr Ala Phe Gly Ile Val Leu			
210	215	220	225
tat gaa ttg atg act gga cag tta cct tat tca aac atc aac aac agg			778
Tyr Glu Leu Met Thr Gly Gln Leu Pro Tyr Ser Asn Ile Asn Asn Arg			
230	235	240	
gac cag ata att ttt atg gtg gga cga gga tac ctg tct cca gat ctc			826
Asp Gln Ile Ile Phe Met Val Gly Arg Gly Tyr Leu Ser Pro Asp Leu			
245	250	255	
agt aag gta cgg agt aac tgt cca aaa gcc atg aag aga tta atg gca			874
Ser Lys Val Arg Ser Asn Cys Pro Lys Ala Met Lys Arg Leu Met Ala			
260	265	270	
gag tgc ctc aaa aag aaa aga gat gag aga cca ctc ttt ccc caa att			922
Glu Cys Leu Lys Lys Lys Arg Asp Glu Arg Pro Leu Phe Pro Gln Ile			
275	280	285	
ctc gcc tct att gag ctg ctg gcc cgc tca ttg cca aaa tagtcgacta			971
Leu Ala Ser Ile Glu Leu Leu Ala Arg Ser Leu Pro Lys			
290	295	300	
gagcctgcag tctcgaggca tgcggtacca agctt			1006

405

95244

406

<210> 6

<211> 302

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
протеїновий конструкт

<400> 6

```

Met Ser Tyr Tyr His His His His His His Asp Tyr Asp Ile Pro Thr
  1                      5                      10                      15

Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His Met Asp Asp Trp Glu Ile Pro
      20                      25                      30

Asp Gly Gln Ile Thr Val Gly Gln Arg Ile Gly Ser Gly Ser Phe Gly
      35                      40                      45

Thr Val Tyr Lys Gly Lys Trp His Gly Asp Val Ala Val Lys Met Leu
      50                      55                      60

Asn Val Thr Ala Pro Thr Pro Gln Gln Leu Gln Ala Phe Lys Asn Glu
      65                      70                      75                      80

Val Gly Val Leu Arg Lys Thr Arg His Val Asn Ile Leu Leu Phe Met
      85                      90                      95

Gly Tyr Ser Thr Lys Pro Gln Leu Ala Ile Val Thr Gln Trp Cys Glu
      100                      105                      110

Gly Ser Ser Leu Tyr His His Leu His Ile Ile Glu Thr Lys Phe Glu
      115                      120                      125

Met Ile Lys Leu Ile Asp Ile Ala Arg Gln Thr Ala Gln Gly Met Asp
      130                      135                      140

Tyr Leu His Ala Lys Ser Ile Ile His Arg Asp Leu Lys Ser Asn Asn
      145                      150                      155                      160

Ile Phe Leu His Glu Asp Leu Thr Val Lys Ile Gly Asp Phe Gly Leu
      165                      170                      175

Ala Thr Glu Lys Ser Arg Trp Ser Gly Ser His Gln Phe Glu Gln Leu
      180                      185                      190

Ser Gly Ser Ile Leu Trp Met Ala Pro Glu Val Ile Arg Met Gln Asp
      195                      200                      205

Lys Asn Pro Tyr Ser Phe Gln Ser Asp Val Tyr Ala Phe Gly Ile Val
      210                      215                      220

Leu Tyr Glu Leu Met Thr Gly Gln Leu Pro Tyr Ser Asn Ile Asn Asn
      225                      230                      235                      240

Arg Asp Gln Ile Ile Phe Met Val Gly Arg Gly Tyr Leu Ser Pro Asp
      245                      250                      255

```

407

95244

408

Leu Ser Lys Val Arg Ser Asn Cys Pro Lys Ala Met Lys Arg Leu Met
 260 265 270

Ala Glu Cys Leu Lys Lys Lys Arg Asp Glu Arg Pro Leu Phe Pro Gln
 275 280 285

Ile Leu Ala Ser Ile Glu Leu Leu Ala Arg Ser Leu Pro Lys
 290 295 300

<210> 7
 <211> 41
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
 праймер

<400> 7
 atgtacgaag ttcagtggaa agttgttgaa gaaatcaacg g 41

<210> 8
 <211> 46
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
 праймер

<400> 8
 ggtcgatgta aacgtagttg ttaccgttga tttcttcaac aacttt 46

<210> 9
 <211> 42
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
 праймер

<400> 9
 aacaactacg ttacatcga cccgacccag ctgccgtacg ac 42

<210> 10
 <211> 43
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Опис штучної послідовності: Синтетичний

праймер

<400> 10

gttacgcggg aactccatt tgtggtcgta cggcagctgg gtc

43

<210> 11

<211> 43

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 11

aaatgggagt tcccgcgtaa ccgtctgtct ttcggtaaaa ccc

43

<210> 12

<211> 41

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 12

accgaacgca cccgcaccca ggggtttacc gaaagacaga c

41

<210> 13

<211> 43

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 13

ggtagcgggtg cgttcggtaa agttgttgaa gcgaccgcgt acg

43

<210> 14

<211> 41

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 14

gccgcgtcag atttgatcag accgtacgcg gtcgcttcaa c

41

411

95244

412

<210> 15

<211> 43

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 15

ctgatcaaat ctgacgcggc gatgaccgtt gcggttaaaa tgc

43

<210> 16

<211> 43

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 16

gtcaggtgcg cagacgggtt cagcatttta accgcaacgg tca

43

<210> 17

<211> 43

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 17

aaaccgtctg cgcacctgac cgaacgtgaa gcgctgatgt ctg

43

<210> 18

<211> 44

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 18

ccaggtaaga cagaactttc agttcagaca tcagcgcttc acgt

44

<210> 19

<211> 44

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 19

ctgaaagtgc tgccttacct gggtaaccac atgaacatcg ttaa

44

<210> 20

<211> 41

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 20

gggtgcacgca cccagcaggt taacgatgtt catgtgggta c

41

<210> 21

<211> 43

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 21

ctgtctgggtg cgtgcaccat cgggtgggccg accctgggta tca

43

<210> 22

<211> 43

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 22

gtcacccgtag cagcagtatt cggtgataac caggggtcgga cca

43

<210> 23

<211> 43

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 23

415

95244

416

gaataactgct gctacggtga cctgctgaac ttcctgcgtc gta

43

<210> 24

<211> 43

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 24

agagcagatg aaagagtcac gtttacgacg caggaagttc agc

43

<210> 25

<211> 43

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 25

cgtgactctt tcactctgctc taaacaggaa gaccacgcgg aag

43

<210> 26

<211> 43

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 26

cagcagggttt ttgtacagcg ccgcttccgc gtggctcttc tgt

43

<210> 27

<211> 44

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 27

gcgctgtaca aaaacctgct gcactctaaa gaatcttctt gctc

44

<210> 28

<211> 45

<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 28
ccatgtattc gttggtagag tcagagcaag aagattcttt agagt

45

<210> 29
<211> 44
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 29
gactctacca acgaatacat ggacatgaaa ccgggtgttt ctta

44

<210> 30
<211> 43
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 30
tccgcttttg tcggaacaac gtaagaaaca cccggtttca tgt

43

<210> 31
<211> 43
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 31
gttggtccga ccaaagcgga caaacgtcgt tctgttcgta tcg

43

<210> 32
<211> 46
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний

праймер

<400> 32
taacgtcacg ttcgatgtaa gaaccgatac gaacagaacg acgttt

46

<210> 33
<211> 43
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 33
tcttacatcg aacgtgacgt taccgccgacg atcatggaag acg

43

<210> 34
<211> 40
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 34
ccaggtccag cgccagttcg tcgtcttcca tgatcgccgg

40

<210> 35
<211> 43
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 35
gaactggcgc tggacctgga agacctgctg tctttctctt acc

43

<210> 36
<211> 44
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 36
gaacgccata cctttcgcaa cctggtaaga gaaagacagc aggt

44

421

95244

422

<210> 37

<211> 44

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 37

gttgcgaaag gtatggcggt cctggcgtct aaaaactgca tcса

44

<210> 38

<211> 39

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 38

cgcgccgcca ggtcacgggt gatgcagttt ttagacgcc

39

<210> 39

<211> 41

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 39

cgtgacctgg cggcgcgtaa catcctgctg acccaccggtc g

41

<210> 40

<211> 43

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 40

accgaagtcg cagattttgg tgatacgacc gtgggtcagc agg

43

<210> 41

<211> 43

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

423

95244

424

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 41

accaaaatct gcgacttcgg tctggcgcggt gacatcaaaa acg

43

<210> 42

<211> 46

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 42

gttaccttta acaacgtagt tagagtcggt tttgatgtca cgcgcc

46

<210> 43

<211> 44

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 43

tctaactacg ttgttaaagg taacgcgcgt ctgccgggtaaatg

44

<210> 44

<211> 42

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 44

gaagatagat tccggcgcca tccatttaac cggcagacgc gc

42

<210> 45

<211> 44

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 45

425

95244

426

atggcgccgg aatctatctt caactgcgtt tacaccttcg aatc

44

<210> 46

<211> 43

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 46

gataccgtaa gaccaaactg cagattcgaa ggtgtaaacs g

43

<210> 47

<211> 43

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 47

gacgtttggt cttacgggtat cttcctgtgg gaactgttct ctc

43

<210> 48

<211> 41

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 48

cctgtgggaa ctgttctctc tgggttcttc tccgtaccgg g

41

<210> 49

<211> 45

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 49

ggttcttctc cgtaccggg tatgccggtt gactctaaat tctat

45

<210> 50

<211> 45

427

95244

428

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 50

cggaacctt ctttgatcat ttgtagaat ttagagtcaa ccggc

45

<210> 51

<211> 43

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 51

aaaatgatca aagaagggtt ccgtatgctg tctccggaac acg

43

<210> 52

<211> 42

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 52

atgtcgtaga ttcccgccgg cgcgtgttcc ggagacagca ta

42

<210> 53

<211> 42

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 53

ccggcggaat tgtacgacat catgaaaacc tgctgggacg cg

42

<210> 54

<211> 42

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний

праймер

<400> 54
aaggtcggac gtttcagcgg gtccgcgtcc cagcaggttt tc 42

<210> 55
<211> 43
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 55
ccgctgaaac gtccgacctt caaacagatc gttcagctga tcg 43

<210> 56
<211> 46
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 56
ttggtagatt cagagatctg tttttcgatc agctgaacga tctggt 46

<210> 57
<211> 44
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 57
aaacagatct ctgaatctac caaccacatc tactctaacc tggc 44

<210> 58
<211> 42
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 58
tgacggttcg gagagcagtt cgccagggtta gagtagatgt gg 42

431

95244

432

<210> 59

<211> 43

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 59

aactgctctc cgaaccgtca gaaaccggtt gttgaccact ctg

43

<210> 60

<211> 45

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 60

gtagaacca cagagttgat acgaacagag tgggtcaaca ccggt

45

<210> 61

<211> 42

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 61

cgtatcaact ctgttggttc taccgctct tcttctcagc cg

42

<210> 62

<211> 40

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 62

aacgtcgtcg tgaaccagca gcggctgaga agaagacgcg

40

<210> 63

<211> 32

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

433

95244

434

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 63

gttggttcat atgtacgaag ttcagtggaa ag

32

<210> 64

<211> 36

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 64

gttggttgtc gactaaacgt cgtcgtgaac cagcag

36

<210> 65

<211> 34

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 65

gttcttgtcg actatttctg acggttcgga gagc

34

<210> 66

<211> 1325

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
плазмід

<220>

<221> CDS

<222> (88)..(1302)

<400> 66

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttccccctcta gaaataatTT 60

tgTTtaactt taagaaggag atatacc atg ggt cac cac cat cac cat cat atg 114

Met Gly His His His His His His Met

1

5

tac gaa gtt cag tgg aaa gtt gtt gaa gaa atc aac ggt aac aac tac 162

Tyr Glu Val Gln Trp Lys Val Val Glu Glu Ile Asn Gly Asn Asn Tyr

10

15

20

25

435	95244	436	
gtt tac atc gac ccg acc cag ctg ccg tac gac cac aaa tgg gag ttc Val Tyr Ile Asp Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asp His Lys Trp Glu Phe 30 35 40			210
ccg cgt aac cgt ctg tct ttc ggt aaa acc ctg ggt gcg ggt gcg ttc Pro Arg Asn Arg Leu Ser Phe Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala Phe 45 50 55			258
ggt aaa gtt gtt gaa gcg acc gcg tac ggt ctg atc aaa tct gac gcg Gly Lys Val Val Glu Ala Thr Ala Tyr Gly Leu Ile Lys Ser Asp Ala 60 65 70			306
gcg atg acc gtt gcg gtt aaa atg ctg aaa ccg tct gcg cac ctg acc Ala Met Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Pro Ser Ala His Leu Thr 75 80 85			354
gaa cgt gaa gcg ctg atg tct gaa ctg aaa gtt ctg tct tac ctg ggt Glu Arg Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Val Leu Ser Tyr Leu Gly 90 95 100 105			402
aac cac atg aac atc gtt aac ctg ctg ggt gcg tgc acc atc ggt ggt Asn His Met Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Ile Gly Gly 110 115 120			450
ccg acc ctg gtt atc acc gaa tac tgc tgc tac ggt gac ctg ctg aac Pro Thr Leu Val Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn 125 130 135			498
ttc ctg cgt cgt aaa cgt gac tct ttc atc tgc tct aaa cag gaa gac Phe Leu Arg Arg Lys Arg Asp Ser Phe Ile Cys Ser Lys Gln Glu Asp 140 145 150			546
cac gcg gaa gcg gcg ctg tac aaa aac ctg ctg cac tct aaa gaa tct His Ala Glu Ala Ala Leu Tyr Lys Asn Leu Leu His Ser Lys Glu Ser 155 160 165			594
tct tgc tct gac tct acc aac gaa tac atg gac atg aaa ccg ggt gtt Ser Cys Ser Asp Ser Thr Asn Glu Tyr Met Asp Met Lys Pro Gly Val 170 175 180 185			642
tct tac gtt gtt ccg acc aaa gcg gac aaa cgt cgt tct gtt cgt atc Ser Tyr Val Val Pro Thr Lys Ala Asp Lys Arg Arg Ser Val Arg Ile 190 195 200			690
ggt tct tac atc gaa cgt gac gtt acc ccg gcg atc atg gaa gac gac Gly Ser Tyr Ile Glu Arg Asp Val Thr Pro Ala Ile Met Glu Asp Asp 205 210 215			738
gaa ctg gcg ctg gac ctg gaa gac ctg ctg tct ttc tct tac cag gtt Glu Leu Ala Leu Asp Leu Glu Asp Leu Leu Ser Phe Ser Tyr Gln Val 220 225 230			786
gcg aaa ggt atg gcg ttc ctg gcg tct aaa aac tgc atc cac cgt gac Ala Lys Gly Met Ala Phe Leu Ala Ser Lys Asn Cys Ile His Arg Asp 235 240 245			834
ctg gcg gcg cgt aac atc ctg ctg acc cac ggt cgt atc acc aaa atc			882

437

95244

438

[illegible]

<210> 67

<211> 405

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний протеїновий конструкт

<400> 67

Met Gly His His His His His His Met Tyr Glu Val Gln Trp Lys Val
1 5 10 15

Val Glu Glu Ile Asn Gly Asn Asn Tyr Val Tyr Ile Asp Pro Thr Gln
20 25 30

440

Leu	Pro	Tyr	Asp	His	Lys	Trp	Glu	Phe	Pro	Arg	Asn	Arg	Leu	Ser	Phe	
	35						40					45				
Gly	Lys	Thr	Leu	Gly	Ala	Gly	Ala	Phe	Gly	Lys	Val	Val	Glu	Ala	Thr	
	50					55					60					
Ala	Tyr	Gly	Leu	Ile	Lys	Ser	Asp	Ala	Ala	Met	Thr	Val	Ala	Val	Lys	
	65				70					75					80	
Met	Leu	Lys	Pro	Ser	Ala	His	Leu	Thr	Glu	Arg	Glu	Ala	Leu	Met	Ser	
			85					90					95			
Glu	Leu	Lys	Val	Leu	Ser	Tyr	Leu	Gly	Asn	His	Met	Asn	Ile	Val	Asn	
		100					105					110				
Leu	Leu	Gly	Ala	Cys	Thr	Ile	Gly	Gly	Pro	Thr	Leu	Val	Ile	Thr	Glu	
	115					120						125				
Tyr	Cys	Cys	Tyr	Gly	Asp	Leu	Leu	Asn	Phe	Leu	Arg	Arg	Lys	Arg	Asp	
	130					135					140					
Ser	Phe	Ile	Cys	Ser	Lys	Gln	Glu	Asp	His	Ala	Glu	Ala	Ala	Leu	Tyr	
	145				150					155					160	
Lys	Asn	Leu	Leu	His	Ser	Lys	Glu	Ser	Ser	Cys	Ser	Asp	Ser	Thr	Asn	
			165					170					175			
Glu	Tyr	Met	Asp	Met	Lys	Pro	Gly	Val	Ser	Tyr	Val	Val	Pro	Thr	Lys	
		180					185					190				
Ala	Asp	Lys	Arg	Arg	Ser	Val	Arg	Ile	Gly	Ser	Tyr	Ile	Glu	Arg	Asp	
	195						200					205				
Val	Thr	Pro	Ala	Ile	Met	Glu	Asp	Asp	Glu	Leu	Ala	Leu	Asp	Leu	Glu	
	210					215					220					
Asp	Leu	Leu	Ser	Phe	Ser	Tyr	Gln	Val	Ala	Lys	Gly	Met	Ala	Phe	Leu	
	225				230					235					240	
Ala	Ser	Lys	Asn	Cys	Ile	His	Arg	Asp	Leu	Ala	Ala	Arg	Asn	Ile	Leu	
			245					250					255			
Leu	Thr	His	Gly	Arg	Ile	Thr	Lys	Ile	Cys	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala	Arg	
		260						265				270				
Asp	Ile	Lys	Asn	Asp	Ser	Asn	Tyr	Val	Val	Lys	Gly	Asn	Ala	Arg	Leu	
	275					280						285				
Pro	Val	Lys	Trp	Met	Ala	Pro	Glu	Ser	Ile	Phe	Asn	Cys	Val	Tyr	Thr	
	290					295					300					
Phe	Glu	Ser	Asp	Val	Trp	Ser	Tyr	Gly	Ile	Phe	Leu	Trp	Glu	Leu	Phe	
	305				310					315					320	
Ser	Leu	Gly	Ser	Ser	Pro	Tyr	Pro	Gly	Met	Pro	Val	Asp	Ser	Lys	Phe	
			325					330					335			

441

95244

442

Tyr Lys Met Ile Lys Glu Gly Phe Arg Met Leu Ser Pro Glu His Ala
 340 345 350
 Pro Ala Glu Met Tyr Asp Ile Met Lys Thr Cys Trp Asp Ala Asp Pro
 355 360 365
 Leu Lys Arg Pro Thr Phe Lys Gln Ile Val Gln Leu Ile Glu Lys Gln
 370 375 380
 Ile Ser Glu Ser Thr Asn His Ile Tyr Ser Asn Leu Ala Asn Cys Ser
 385 390 395 400
 Pro Asn Arg Gln Lys
 405

<210> 68

<211> 30

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний праймер

<400> 68

cgggtcccat atgcccaaga agaagccgac

30

<210> 69

<211> 33

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний праймер

<400> 69

gttcgttgtc gacgacgcca gcagcatggg ttg

33

<210> 70

<211> 33

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний праймер

<400> 70

ctaattcatc tggagatcgc gcccgcaatc cgg

33

<210> 71

443

95244

444

<211> 33

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
праймер

<400> 71

ccggattgcg ggcgcgatct ccagatgaat tag

33

<210> 72

<211> 1916

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
плазмід

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1908)

<400> 72

atg	tcc	cct	ata	cta	ggt	tat	tgg	aaa	att	aag	ggc	ctt	gtg	caa	ccc	48
Met	Ser	Pro	Ile	Leu	Gly	Tyr	Trp	Lys	Ile	Lys	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	
1				5				10					15			

act	cga	ctt	ctt	ttg	gaa	tat	ctt	gaa	gaa	aaa	tat	gaa	gag	cat	ttg	96
Thr	Arg	Leu	Leu	Leu	Glu	Tyr	Leu	Glu	Lys	Tyr	Glu	Glu	His	Leu		
		20					25				30					

tat	gag	cgc	gat	gaa	ggt	gat	aaa	tgg	cga	aac	aaa	aag	ttt	gaa	ttg	144
Tyr	Glu	Arg	Asp	Glu	Gly	Asp	Lys	Trp	Arg	Asn	Lys	Lys	Phe	Glu	Leu	
	35					40					45					

ggt	ttg	gag	ttt	ccc	aat	ctt	cct	tat	tat	att	gat	ggt	gat	ggt	aaa	192
Gly	Leu	Glu	Phe	Pro	Asn	Leu	Pro	Tyr	Tyr	Ile	Asp	Gly	Asp	Val	Lys	
	50					55					60					

tta	aca	cag	tct	atg	gcc	atc	ata	cgt	tat	ata	gct	gac	aag	cac	aac	240
Leu	Thr	Gln	Ser	Met	Ala	Ile	Ile	Arg	Tyr	Ile	Ala	Asp	Lys	His	Asn	
	65				70				75					80		

atg	ttg	ggt	ggt	tgt	cca	aaa	gag	cgt	gca	gag	att	tca	atg	ctt	gaa	288
Met	Leu	Gly	Gly	Cys	Pro	Lys	Glu	Arg	Ala	Glu	Ile	Ser	Met	Leu	Glu	
		85				90						95				

gga	gcg	gtt	ttg	gat	att	aga	tac	ggt	gtt	tcg	aga	att	gca	tat	agt	336
Gly	Ala	Val	Leu	Asp	Ile	Arg	Tyr	Gly	Val	Ser	Arg	Ile	Ala	Tyr	Ser	
	100					105					110					

aaa	gac	ttt	gaa	act	ctc	aaa	ggt	gat	ttt	ctt	agc	aag	cta	cct	gaa	384
Lys	Asp	Phe	Glu	Thr	Leu	Lys	Val	Asp	Phe	Leu	Ser	Lys	Leu	Pro	Glu	
	115					120					125					

445	95244	446	
atg ctg aaa atg ttc gaa gat cgt tta tgt cat aaa aca tat tta aat Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn 130 135 140			432
ggt gat cat gta acc cat cct gac ttc atg ttg tat gac gct ctt gat Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp 145 150 155 160			480
gtt gtt tta tac atg gac cca atg tgc ctg gat gcg ttc cca aaa tta Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu 165 170 175			528
gtt tgt ttt aaa aaa cgt att gaa gct atc cca caa att gat aag tac Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr 180 185 190			576
ttg aaa tcc agc aag tat ata gca tgg cct ttg cag ggc tgg caa gcc Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala 195 200 205			624
acg ttt ggt ggt ggc gac cat cct cca aaa tcg gat ctg gtt ccg cgt Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Val Pro Arg 210 215 220			672
gga tct cat atg ccc aag aag aag ccg acg ccc atc cag ctg aac ccg Gly Ser His Met Pro Lys Lys Lys Pro Thr Pro Ile Gln Leu Asn Pro 225 230 235 240			720
gcc ccc gac ggc tct gca gtt aac ggg acc agc tct gcg gag acc aac Ala Pro Asp Gly Ser Ala Val Asn Gly Thr Ser Ser Ala Glu Thr Asn 245 250 255			768
ttg gag gcc ttg cag aag aag ctg gag gag cta gag ctt gat gag cag Leu Glu Ala Leu Gln Lys Lys Leu Glu Glu Leu Glu Leu Asp Glu Gln 260 265 270			816
cag cga aag cgc ctt gag gcc ttt ctt acc cag aag cag aag gtg gga Gln Arg Lys Arg Leu Glu Ala Phe Leu Thr Gln Lys Gln Lys Val Gly 275 280 285			864
gaa ctg aag gat gac gac ttt gag aag atc agt gag ctg ggg gct ggc Glu Leu Lys Asp Asp Asp Phe Glu Lys Ile Ser Glu Leu Gly Ala Gly 290 295 300			912
aat ggc ggt gtg gtg ttc aag gtc tcc cac aag cct tct ggc ctg gtc Asn Gly Gly Val Val Phe Lys Val Ser His Lys Pro Ser Gly Leu Val 305 310 315 320			960
atg gcc aga gcg cta att cat ctg gag atc aaa ccc gca atc cgg aac Met Ala Arg Ala Leu Ile His Leu Glu Ile Lys Pro Ala Ile Arg Asn 325 330 335			1008
cag atc ata agg gag ctg cag gtt ctg cat gag tgc aac tct ccg tac Gln Ile Ile Arg Glu Leu Gln Val Leu His Glu Cys Asn Ser Pro Tyr 340 345 350			1056
atc gtg ggc ttc tat ggt gcg ttc tac agc gat ggc gag atc agt atc			1104

447

95244

448

Ile Val Gly Phe Tyr Gly Ala Phe Tyr Ser Asp Gly Glu Ile Ser Ile	
355 360 365	
tgc atg gag cac atg gat gga ggt tct ctg gat caa gtc ctg aag aaa	1152
Cys Met Glu His Met Asp Gly Gly Ser Leu Asp Gln Val Leu Lys Lys	
370 375 380	
gct gga aga att cct gaa caa att tta gga aaa gtt agc att gct gta	1200
Ala Gly Arg Ile Pro Glu Gln Ile Leu Gly Lys Val Ser Ile Ala Val	
385 390 395 400	
ata aaa ggc ctg aca tat ctg agg gag aag cac aag atc atg cac aga	1248
Ile Lys Gly Leu Thr Tyr Leu Arg Glu Lys His Lys Ile Met His Arg	
405 410 415	
gat gtc aag ccc tcc aac atc cta gtc aac tcc cgt ggg gag atc aag	1296
Asp Val Lys Pro Ser Asn Ile Leu Val Asn Ser Arg Gly Glu Ile Lys	
420 425 430	
ctc tgt gac ttt ggg gtc agc ggg cag ctc atc gac tcc atg gcc aac	1344
Leu Cys Asp Phe Gly Val Ser Gln Leu Ile Asp Ser Met Ala Asn	
435 440 445	
tcc ttc gtg ggc aca agg tcc tac atg tcg cca gaa aga ctc cag ggg	1392
Ser Phe Val Gly Thr Arg Ser Tyr Met Ser Pro Glu Arg Leu Gln Gly	
450 455 460	
act cat tac tct gtg cag tca gac atc tgg agc atg gga ctg tct ctg	1440
Thr His Tyr Ser Val Gln Ser Asp Ile Trp Ser Met Gly Leu Ser Leu	
465 470 475 480	
gta gag atg gcg gtt ggg agg tat ccc atc cct cct cca gat gcc aag	1488
Val Glu Met Ala Val Gly Arg Tyr Pro Ile Pro Pro Pro Asp Ala Lys	
485 490 495	
gag ctg gag ctg atg ttt ggg tgc cag gtg gaa gga gat gcg gct gag	1536
Glu Leu Glu Leu Met Phe Gly Cys Gln Val Glu Gly Asp Ala Ala Glu	
500 505 510	
acc cca ccc agg cca agg acc ccc ggg agg ccc ctt agc tca tac gga	1584
Thr Pro Pro Arg Pro Arg Thr Pro Gly Arg Pro Leu Ser Ser Tyr Gly	
515 520 525	
atg gac agc cga cct ccc atg gca att ttt gag ttg ttg gat tac ata	1632
Met Asp Ser Arg Pro Pro Met Ala Ile Phe Glu Leu Leu Asp Tyr Ile	
530 535 540	
gtc aac gag cct cct cca aaa ctg ccc agt gga gtg ttc agt ctg gaa	1680
Val Asn Glu Pro Pro Lys Leu Pro Ser Gly Val Phe Ser Leu Glu	
545 550 555 560	
ttt caa gat ttt gtg aat aaa tgc tta ata aaa aac ccc gca gag aga	1728
Phe Gln Asp Phe Val Asn Lys Cys Leu Ile Lys Asn Pro Ala Glu Arg	
565 570 575	
gca gat ttg aag caa ctc atg gtt cat gct ttt atc aag aga tct gat	1776
Ala Asp Leu Lys Gln Leu Met Val His Ala Phe Ile Lys Arg Ser Asp	

449

95244

450

580

585

590

gct gag gaa gtg gat ttt gca ggt tgg ctc tgc tcc acc atc ggc ctt 1824
 Ala Glu Glu Val Asp Phe Ala Gly Trp Leu Cys Ser Thr Ile Gly Leu
 595 600 605

aac cag ccc agc aca cca acc cat gct gct ggc gtc gtc gac ctg aac 1872
 Asn Gln Pro Ser Thr Pro Thr His Ala Ala Gly Val Val Asp Leu Asn
 610 615 620

gac atc ttc gaa gct cag aaa atc gaa tgg cac cgt tagaattc 1916
 Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Arg
 625 630 635

<210> 73

<211> 636

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: Синтетичний
 протеїновий конструкт

<400> 73

Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro
 1 5 10 15

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu
 20 25 30

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu
 35 40 45

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys
 50 55 60

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn
 65 70 75 80

Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu
 85 90 95

Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser
 100 105 110

Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu
 115 120 125

Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn
 130 135 140

Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp
 145 150 155 160

Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu
 165 170 175

451

95244

452

Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr
 180 185 190
 Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala
 195 200 205
 Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Val Pro Arg
 210 215 220
 Gly Ser His Met Pro Lys Lys Lys Pro Thr Pro Ile Gln Leu Asn Pro
 225 230 235 240
 Ala Pro Asp Gly Ser Ala Val Asn Gly Thr Ser Ser Ala Glu Thr Asn
 245 250 255
 Leu Glu Ala Leu Gln Lys Lys Leu Glu Glu Leu Glu Leu Asp Glu Gln
 260 265 270
 Gln Arg Lys Arg Leu Glu Ala Phe Leu Thr Gln Lys Gln Lys Val Gly
 275 280 285
 Glu Leu Lys Asp Asp Asp Phe Glu Lys Ile Ser Glu Leu Gly Ala Gly
 290 295 300
 Asn Gly Gly Val Val Phe Lys Val Ser His Lys Pro Ser Gly Leu Val
 305 310 315 320
 Met Ala Arg Ala Leu Ile His Leu Glu Ile Lys Pro Ala Ile Arg Asn
 325 330 335
 Gln Ile Ile Arg Glu Leu Gln Val Leu His Glu Cys Asn Ser Pro Tyr
 340 345 350
 Ile Val Gly Phe Tyr Gly Ala Phe Tyr Ser Asp Gly Glu Ile Ser Ile
 355 360 365
 Cys Met Glu His Met Asp Gly Gly Ser Leu Asp Gln Val Leu Lys Lys
 370 375 380
 Ala Gly Arg Ile Pro Glu Gln Ile Leu Gly Lys Val Ser Ile Ala Val
 385 390 395 400
 Ile Lys Gly Leu Thr Tyr Leu Arg Glu Lys His Lys Ile Met His Arg
 405 410 415
 Asp Val Lys Pro Ser Asn Ile Leu Val Asn Ser Arg Gly Glu Ile Lys
 420 425 430
 Leu Cys Asp Phe Gly Val Ser Gly Gln Leu Ile Asp Ser Met Ala Asn
 435 440 445
 Ser Phe Val Gly Thr Arg Ser Tyr Met Ser Pro Glu Arg Leu Gln Gly
 450 455 460
 Thr His Tyr Ser Val Gln Ser Asp Ile Trp Ser Met Gly Leu Ser Leu
 465 470 475 480

453

95244

454

Val Glu Met Ala Val Gly Arg Tyr Pro Ile Pro Pro Pro Asp Ala Lys
485 490 495

Glu Leu Glu Leu Met Phe Gly Cys Gln Val Glu Gly Asp Ala Ala Glu
500 505 510

Thr Pro Pro Arg Pro Arg Thr Pro Gly Arg Pro Leu Ser Ser Tyr Gly
515 520 525

Met Asp Ser Arg Pro Pro Met Ala Ile Phe Glu Leu Leu Asp Tyr Ile
530 535 540

Val Asn Glu Pro Pro Pro Lys Leu Pro Ser Gly Val Phe Ser Leu Glu
545 550 555 560

Phe Gln Asp Phe Val Asn Lys Cys Leu Ile Lys Asn Pro Ala Glu Arg
565 570 575

Ala Asp Leu Lys Gln Leu Met Val His Ala Phe Ile Lys Arg Ser Asp
580 585 590

Ala Glu Glu Val Asp Phe Ala Gly Trp Leu Cys Ser Thr Ile Gly Leu
595 600 605

Asn Gln Pro Ser Thr Pro Thr His Ala Ala Gly Val Val Asp Leu Asn
610 615 620

Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Arg
625 630 635

В описі до патенту на винахід графічні зображення та текст подаються в редакції заявника

Комп'ютерна верстка О. Гапоненко

Підписне

Тираж 23 прим.

Міністерство освіти і науки України

Державний департамент інтелектуальної власності, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601