



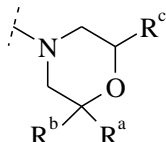
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101379** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)**C07D 401/12** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61P 35/00ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2011 00691	(72) Винахідник(и): Лі Тешао (US), Поубенз Марк Ендрю (US), Ші Чан (US), У Чжіпей (US), Ян Вей Дженніфер (US), Чжон Боюй (US)
(22) Дата подання заявки: 15.07.2009	(73) Власник(и): ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.03.2013	(74) Представник: Шляховецький Олександр Михайлович, реєстр. №21
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/083,294, 61/085,082, 61/108,659	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2007/103308; 13.09.2007 US 2006/004006; 05.01.2006
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 24.07.2008, 31.07.2008, 27.10.2008	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US, US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 11.04.2011, Бюл.№ 7	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.03.2013, Бюл.№ 6	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2009/050640, 15.07.2009	

(54) АМІДОФЕНОКСІІНДАЗОЛИ, КОРИСНІ ЯК ІНГІБІТОРИ С-МЕТ**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується амідифеноксііндазольних сполук, корисних для лікування раку.



UA 101379 C2

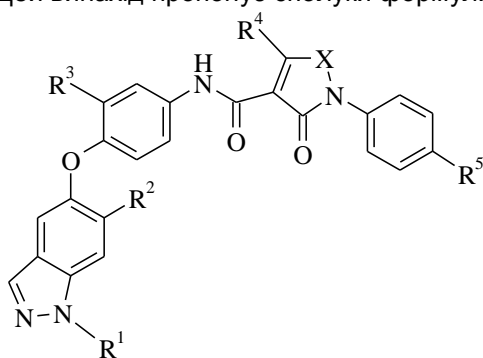
c-Met належить до групи рецепторів фактора росту тирозинкінази. Експресія c-Met має місце у ендотеліальних, епітеліальних та мезенхімних клітинах. Зв'язування з c-Met ендogenous ліганду – фактора росту гепатоцитів (HGF) – сприяє міграції, проліферації та інвазії клітин.

c-Met бере участь у розвитку певних пухлин. Надлишкову експресію c-Met виявлено у численних пухлинах, в тому числі у пухлинах товстої та ободової кишки, молочної залози, нирок, легенів, гемангіомах, при мієлоїдній лейкемії лускатих клітин, у меланомах, гліобlastомах та астроцитомах. Активація рецепторів c-Met пухлинних клітин посилює проліферацію, інвазію та метастаз пухлинних клітин та стійкість до апоптозу та цитотоксичних способів терапії.

Описані різноманітні амідофеноксигетероарильні сполуки – інгібітори c-Met. Дивись, наприклад, US2005/0288290, US2006/0211695, US2006/0004006 та WO 2007103308.

Однак існує потреба у додаткових сполуках, які інгібують c-Met. Цей винахід пропонує нові сполуки – похідні амідофеноксидазолу, які вважаються клінічно корисними для лікування раку шляхом інгібування c-Met. Вважається також, що сполуки за цим винаходом, яким віддається перевага, забезпечують підвищену ефективність у порівнянні з певними іншими інгібіторами c-Met, відомими у галузі.

Цей винахід пропонує сполуки формули I:

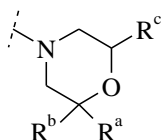


Формула I

де:

R¹ – H або метил;

R² – аміногрупа, диметиламіногрупа, фтор, циклопропіл, піридил, факультативно заміщений амінозамісником або 1-2 метильними замісниками, піразоліл, факультативно заміщений двома метильними замісниками, 2-метоксипіримідин-5-іл, 4-метилсульфонілфеніл, тетрагідро-2H-піран-4-іламіногрупа, (тетрагідро-2H-піран-4-іл)амінокарбоніл або морфолін-4-ільний замісник:



де R¹, R² та R³ незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають H та метил;

R⁴ – H або F;

R⁵ – H, метил, піперидин-1-ілметил, морфолін-4-ілметил або піразол-1-ілметил;

R⁶ – H або F; та

X – CH=N, CH=CH, CH=C(CH₃), C(CH₃)=CH, C(CH₃)=N, N(CH₃) або C(морфолін-4-ілметил)=CH;

або фармацевтично прийнятні солі цих сполук.

Цей винахід пропонує спосіб лікування у ссавця раку, вибраного з групи, яку складають рак легенів, рак молочної залози, рак кишечника, рак нирок, рак підшлункової залози, рак голови, рак шиї, спадковий папілярний нирковоклітинний рак, дитячий печінковоклітинний рак та рак шлунка, який включає введення в організм ссавця, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули I або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки.

Цей винахід також пропонує фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули I або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки та фармацевтично прийнятні носій, розріджувач або наповнювач.

Цей винахід також пропонує сполуку формули I або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки для застосування як лікарський засіб. Крім того, цей винахід пропонує застосування сполуки формули I або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки для виготовлення лікарського засобу для лікування раку. Зокрема, такі різновиди раку вибрані з групи, яку

складають рак легенів, рак молочної залози, рак кишечника, рак нирок, рак підшлункової залози, рак голови, рак шиї, спадковий папілярний нирковоклітинний рак, дитячий печінковоклітинний рак та рак шлунка. Крім того, цей винахід пропонує фармацевтичну композицію для лікування раку, вибраного з групи, яку складають рак легенів, рак молочної залози, рак кишечника, рак нирок, рак підшлункової залози, рак голови, рак шиї, спадковий папілярний нирковоклітинний рак, дитячий печінковоклітинний рак та рак шлунка, яка містить сполуку формули I або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки як активний інгредієнт.

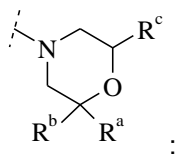
Для досвідченого читача зрозуміло, що більшість сполук за цим винаходом або всі такі сполуки здатні утворювати солі. Сполуки за цим винаходом є амінами і, відповідно, можуть вступати в реакції з будь-якою із численних неорганічних та органічних кислот з утворенням фармацевтично прийнятних солей з кислотами. Такі фармацевтично прийнятні солі з кислотами та загальна методологія їх виготовлення добре відомі в галузі. Дивись, наприклад, Шталь та ін., "Довідник з фармацевтичних солей: властивості, добір та застосування" (P. Stahl, et al., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); Біглі, Берж, Монкгауз у книзі "Енциклопедія фармацевтичної технології" (L.D. Bighley, S.M. Berge, D.C. Monkhouse, in "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology". Eds. J. Swarbrick and J.C. Boylan, Vol. 13, Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, Hong Kong 1995), стор. 453-499; Берж та ін., "Фармацевтичні солі" (S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 66, No. 1, January 1977). Перевага серед фармацевтично прийнятних солей сполук за цим винаходом віддається метансульфонатам.

Перевага віддається сполукам формули I, де:

(a) R^1 – H;

(b) R^1 – метил;

(c) R^2 – аміногрупа, диметиламіногрупа, циклопропіл, 6-метилпіридин-3-іл, піразол-4-іл або морфолін-4-іл формули:



(d) R^2 – аміногрупа, диметиламіногрупа, піразол-4-іл або морфолін-4-іл;

(e) R^2 – піразол-4-іл;

(f) R^1 – метил, та R^2 – піразол-4-іл;

(g) R^3 – F;

(h) R^1 – метил, R^2 – піразол-4-іл, та R^3 – F;

(i) R^4 – H, метил або морфолін-4-ілметил;

(j) R^4 – H;

(k) R^1 – метил, R^2 – піразол-4-іл, R^3 – F, та R^4 – H;

(l) R^5 – H;

(m) R^5 – F;

(n) R^1 – метил, R^2 – піразол-4-іл, R^3 – F, R^4 – H, та R^5 – H;

(o) R^1 – метил, R^2 – піразол-4-іл, R^3 – F, R^4 – H, та R^5 – F;

(p) X – CH=CH або CH=C(CH₃);

(q) R^1 – метил, R^2 – піразол-4-іл, R^3 – F, R^4 – H, R^5 – H, та X – CH=CH або CH=C(CH₃);

(r) R^1 – метил, R^2 – піразол-4-іл, R^3 – F, R^4 – H, R^5 – F, та X – CH=CH або CH=C(CH₃);

(s) R^1 – метил, R^2 – піразол-4-іл, R^3 – F, R^4 – H, R^5 – H або F, та X – CH=C(CH₃);

(t) R^1 – метил, R^2 – піразол-4-іл, R^3 – F, R^4 – H, R^5 – H, та X – CH=C(CH₃); та

(u) R^1 – метил, R^2 – піразол-4-іл, R^3 – F, R^4 – H, R^5 – F, та X – CH=C(CH₃).

Сполуки за цим винаходом можна одержати за поданими нижче схемами синтезу способами, добре відомими та поширеними у галузі. Прийнятні для виконання етапів цих схем умови реакцій добре відомі в галузі, а питання відповідних замінів розчинників та вибір додаткових реагентів лежать у межах компетенції фахівця у галузі. Аналогічно, для фахівців у галузі зрозуміло, що проміжні продукти синтезів в разі необхідності або бажання можуть бути виділені та/або очищені різноманітними добре відомими способами та що часто можливо використовувати різноманітні проміжні продукти на подальших стадіях синтезів безпосередньо, після незначного очищення або без очищення. Крім того, для досвідченого фахівця зрозуміло, що в деяких випадках послідовність введення функціональних груп у молекулу не має істотного значення. Конкретна послідовність етапів, необхідних для одержання сполуки за цим винаходом, залежить від конкретної сполуки, яка синтезується, вихідної сполуки та відносної реакційної здатності заміщених груп, як зрозуміло для досвідченого хіміка. Усі замісники, якщо

не зазначено інше, відповідають поданим вище визначенням, а всі реагенти добре відомі та поширені в галузі.

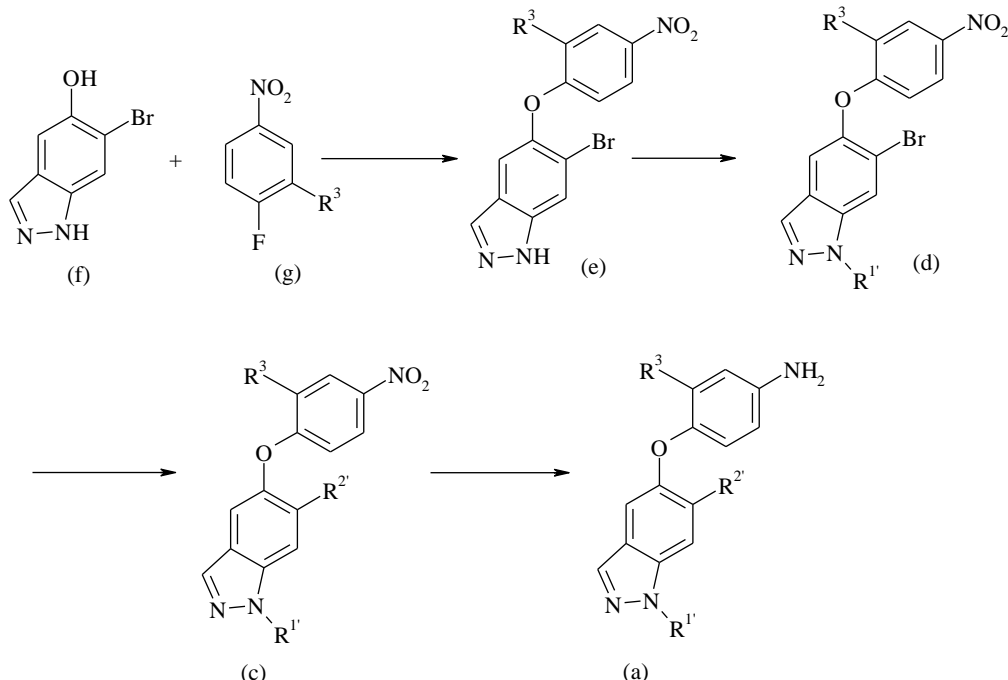
Сполуки за цим винаходом можуть бути синтезовані, як показано на поданій нижче Схемі I, де X, R³, R⁴ та R⁵ відповідають поданим вище визначенням, а R^{1'} та R^{2'} є ідентичними R¹ та R² або є їх попередниками.

Схема I



Сполуки за цим винаходом можуть бути одержані у стандартних умовах пептидного сполучення, добре відомих досвідченому фахівцю. Відповідно заміщений індазоланілін формули (a) вводять в реакцію з похідним кислоти формули (b) у присутності реагента пептидного сполучення, такого як гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI), гідрат 1-гідроксибензотриазолу (HOBt), та прийнятної кислоти, такої як N-метилморфолін, N, N-діізопропілетиламін (DIPEA), або триетиламін (TEA), у прийнятному розчиннику, такому як дихлорметан (DCM), N, N-диметилформамід (DMF) або тетрагідрофуран (THF), для одержання цільового аміду за цим винаходом. Якщо R^{1'} є прийнятною групою захисту азоту, такою як тетрагідропіран (THP), або якщо R^{2'} є функціональною групою, захищеною групою захисту азоту, то для одержання цільової сполуки за цим винаходом є необхідною стадія відщеплення групи захисту.

Схема II



Сполуку формули (a) можна одержати як показано на Схемі II, де R^{1'}, R^{2'} та R³ відповідають поданим вище визначенням.

Сполуку формули (f) можна ввести в реакцію з відповідно заміщеною сполукою формули (g) при підвищеній температурі у присутності прийнятної основи, такої як бікарбонат натрію, у прийнятному розчиннику, такому як DMF, з одержанням сполуки формули (e). Сполуку формули (e) можна метилювати прийнятим метилювальним реагентом, таким як метилйодид, у прийнятному розчиннику, такому як THF, з прийнятною основою, такою як трет-бутилат калію,

та одержати сполуку формули (d), де $R^{1''}$ – метил. Сполуку формули (e) можна також захистити із застосуванням прийнятного захисного реагенту, такого як 2,3-дигідропіран (DHP), у прийнятному розчиннику, такому як THF, у присутності кислоти, такої як $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$, з одержанням сполуки формули (d), де $R^{1''}$ – група захисту, така як 2-тетрагідропіраніл. [Способи введення та відщеплення груп захисту добре відомі в галузі; дивись, наприклад, Гріні та Вутс, "Групи захисту в органічному синтезі" – Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons, New York, (1999)].

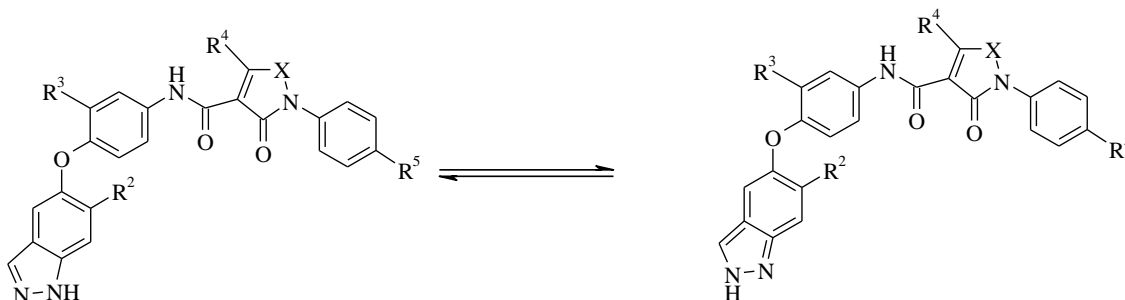
Сполуку формули (d) можна ввести в реакцію в умовах сполучення із застосуванням різноманітних каталізаторів на основі перехідних металів, і одержати цільову сполуку формули (c) з відповідно заміщеним $R^{2''}$ згідно з поданим вище визначенням. Більш конкретно, у випадку, коли згадане сполучення є сполученням вуглець-вуглець, то сполуку формули (c) можна одержати в умовах сполучення, такого як сполучення за Судзукі, із застосуванням прийнятої борної кислоти, прийнятного каталізатора, такого як хлорид 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію (II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$), та прийнятої основи, такої як CsF, у прийнятному розчиннику, такому як 1,4-діоксан, при підвищеній температурі. Якщо згадане сполучення є сполученням вуглець-азот, то сполуку формули (c) можна одержати в умовах сполучення, такого як сполучення за Бухвальдом-Гартвігом (Buchwald-Hartwig), із застосуванням прийнятного азотвмісного реагента, такого як морфолін, прийнятного ліганду, такого як 2-ди-трет-бутилфосфіно-2'-метилбіфеніл, основи, такої як KOH, та каталізатора, такого як трис(добензиліденацетон)дипаладію (0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), у прийнятному розчиннику, такому як трет-бутанол, при підвищеній температурі. Реакцію сполучення можна виконувати при нагріванні звичайним способом або при мікрохвильовому опроміненні, в умовах, добре відомих фахівцям.

Сполуку формули (c) можна відновити до аміносполуки в різноманітних відновлювальних умовах, добре відомих фахівцям. Більш конкретно, сполуку формули (c) можна ввести в реакцію із хлоридом олова (I) у прийнятному розчиннику, такому як суміш етилацетату (EtOAc) з етанолом (EtOH), при підвищеній температурі з одержанням цільової сполуки формули (a). У випадку, коли $R^{1''}$ є групою захисту азоту, такою як 2-тетрагідропіраніл, цю групу захисту відщеплюють. Після відновлення $R^{1''}$ буде являти собою протон.

Сполуку формули (c) можна відновити також шляхом проведення реакції з N, N-диметилгідрaziном та FeCl_3 у прийнятному розчиннику, такому як метанол (MeOH), або з H_2 у присутності паладію на вугіллі (Pd/C) у прийнятному розчиннику, такому як EtOH. В обох варіантах відновлення відновлюється тільки нітрогрупа до аміногрупи, а група захисту азоту, $R^{1''}$, залишається незмінною.

Для фахівця зрозуміло, що при реакціях за участю атома азоту деяких азотвмісних герероциклів, таких як індазол, сполуки можуть утворювати таутомери. Співвідношення таутомерів істотно залежить від способу проведення реакцій та різних умов. Проміжні продукти, описані в цій заявці, які містять групи захисту азоту, такі як THP, можуть існувати у формі регіоізомерів. У сполуках за цим винаходом, якщо R^1 – протон, згадані сполуки можуть існувати у формі пари швидкозмінних таутомерів, як показано на Схемі III.

Схема III



Назви сполук, одержаних згідно з поданими нижче описами підготовчих синтезів та прикладами, утворені із застосуванням програмного забезпечення ChemDraw® Ultra, версія 10.0.

Підготовчий синтез 1

N-(4-метокси-2-метилфеніл)ацетамід

До розчину 4-метокси-2-метиланіліну (120 г, 0,88 моль) у DCM (400 мл) краплями додають оцтовий ангідрид (120 мл, 1,2 моль). Одержану реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі (RT) протягом 3 год. Додають петролейний ефір (PE) (1,6 л), після чого одержану

суспензію перемішують ще 1 год. Утворений осад збирають шляхом фільтрування, та промивають петролейним ефіром, одержуючи бажаний продукт у вигляді рожевої твердої речовини (130 г, вихід 82 %). MS (m/z): 180,0 (M+H).

Підготовчий синтез 2

5 N-(5-бром-4-метокси-2-метилфеніл)ацетамід

До розчину N-(4-метокси-2-метилфеніл)ацетаміду (130 г, 0,73 моль) у оцтовій кислоті (800 мл) додають краплями бром (42 мл, 0,8 моль) при 0°C. Після завершення додавання одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. додають насичений водний розчин NaHSO_3 до одержання прозорого розчину, після чого додають велику кількість води (2,0 л), при цьому утворюється осад. Осаджену тверду речовину збирають та промивають водою, одержуючи неочищений продукт (хроматографія в тонкому шарі (ХТШ), розчинник: DCM:EtOAc=10:1). Одержану тверду речовину розчиняють у мінімальній кількості DCM при нагріванні зі зворотним холодильником, після чого додають петролейний ефір (приблизно 10-20 % об'єму використаного DCM). Одержаний розчин охолоджують до кімнатної температури. Через 2 год. осаджену тверду речовину збирають та промивають петролейним ефіром, одержуючи білий продукт (108 г, вихід 57 %). MS (m/z): 260,0 (M+H).

Підготовчий синтез 3

5-бром-4-метокси-2-метиланілін

До розчину N-(5-бром-4-метокси-2-метилфеніл)ацетаміду (108 г, 0,42 моль) у MeOH (400 мл) додають концентровану HCl (160 мл, 2 моль). Суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом ночі, після чого її нейтралізують водним розчином NaHCO_3 , та екстрагують EtOAc (1200 мл). Органічну фазу сушать, та концентрують, одержуючи бажаний продукт (76 г, вихід 84 %). MS (m/z): 216,0 (M+H).

Підготовчий синтез 4

25 Тетрафторборат 1-(5-бром-4-метокси-2-метилфеніл)діазонію

До розчину 5-бром-4-метокси-2-метиланіліну (76 г, 0,35 моль) у HBF_4 (48 % (мас.), 140 мл) та H_2O (280 мл) додають розчин NaNO_2 (27,6 г, 0,4 моль) у H_2O (60 мл) при 0°C. Після завершення додавання одержану реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 30 хвилин (хв). Утворений осад відфільтровують, промивають декілька разів невеликою кількістю охолодженої льодом води, та сушать, одержуючи бажаний продукт (110 г, вихід 99 %). MS (m/z): 229,0 (M+H).

Підготовчий синтез 5

6-бром-5-метокси-1H-індазол

Тетрафторборат 1-(5-бром-4-метокси-2-метилфеніл)діазонію (110 г, 0,35 моль) додають однією порцією при перемішуванні до суміші KOAc (140,5 г, 1,43 моль) та 18-краун-6-ефіру (9,3 г, 0,035 моль) у CHCl_3 (800 мл), та перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану суміш фільтрують, та одержану тверду речовину промивають DCM. Об'єднані фільтрати концентрують, та утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем (DCM:MeOH, 50:1), одержуючи бажаний продукт (10 г). Цей продукт додають до THF (1600 мл), та одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш фільтрують, та фільтрат концентрують, одержуючи 10 г неочищеного продукту (загальний вихід 88 %). MS (m/z): 229,0 (M+H).

Підготовчий синтез 6

6-бром-5-гідрокси-1H-індазол

До розчину 6-бром-5-метокси-1H-індазолу (60 г, 0,265 моль) у DCM (1300 мл) додають розчин VBr_3 (105 г, 0,42 моль) у DCM (200 мл) при 0°C. Одержану реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури, та перемішують протягом ночі. Потім реакційний розчин гасять MeOH при 0°C. Розчинник видаляють у вакуумі, та утворений залишок нейтралізують твердим NaHCO_3 . Одержану суміш розподіляють між водою (1500 мл) та EtOAc (1500 мл). Водний шар двічі екстрагують EtOAc (1500 мл). Об'єднані органічні шари сушать, та концентрують, одержуючи неочищений продукт, який очищають хроматографією на колонці із силікагелем (PE:THF, 2:1), одержуючи бажаний продукт (42,5 г, вихід 75 %). MS (m/z): 215,0 (M+H).

Підготовчий синтез 7

6-бром-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1H-індазол

Суміш 6-бром-5-гідрокси-1H-індазолу (7,0 г, 33,0 ммоль), 3,4-дифторнітробензолу (4,98 мг, 31,0 ммоль), NaHCO_3 (2,5 г, 31,0 ммоль) у DMF (100 мл) перемішують при 80°C протягом 4 год. Потім додають LiCl (10 % водний розчин), та одержаний розчин екстрагують EtOAc. Органічну фазу сушать безводним MgSO_4 , фільтрують, та концентрують. Утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю петролейний простий ефір:DCM (1:1), та одержують бажаний продукт (5,5 г, вихід 46,6 %). MS (m/z): 354,0 (M+H).

60 Вказану нижче сполуку одержують по суті за методикою Підготовчого синтезу 7:

Підг. синт. №	Хімічна назва	Фізичні дані MS (m/z) (M+H)
8	6-бром-5-(4-нітрофенокси)-1H-індазол	336

Підготовчий синтез 9

6-бром-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол

- 5 До розчину 6-бром-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1H-індазолу (5,0 г, 14,2 ммоль) у THF (50 мл) додають DHP (2,4 г, 28,5 ммоль) та $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (1,0 г, 10,4 ммоль). Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. Потім додають EtOAc та водний розчин NaHCO_3 . Органічну фазу відділяють, сушать безводним MgSO_4 , фільтрують, та концентрують. Утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю петролейний ефір:EtOAc (5:1), та одержують бажаний продукт (5,5 г, вихід 89,0 %). MS (m/z): 436,0 (M+H).

10 Вказану нижче сполуку одержують по суті за методикою Підготовчого синтезу 9:

Підг. синт. №	Хімічна назва	Фізичні дані MS (m/z)(M+H)
10	6-бром-5-(4-нітрофенокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол	418,0

Підготовчий синтез 11

- 15 6-бром-1-метил-5-(4-нітрофенокси)-1H-індазол

- До суміші 6-бром-5-(4-нітрофенокси)-1H-індазолу (2,68 г, 8,02 ммоль) та KOH (600 мг, 10,69 ммоль) у ацетоні (100 мл), охолоджену на льодо-водяній бані, додають краплями метилйодид (0,55 мл, 8,83 ммоль). Одержану реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 2 год., після чого її перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляють, та утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю петролейний ефір:EtOAc (3:1), одержуючи бажаний продукт (1,50 г, вихід 53,7 %). MS (m/z): 348,0 (M+H).

Вказану нижче сполуку одержують по суті за методикою Підготовчого синтезу 11:

Підг. синт. №	Хімічна назва	Фізичні дані MS(m/z) (M+H)
12	6-бром-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-метил-1H-індазол	365,9

25

Альтернативно 6-бром-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-метил-1H-індазол (Підготовчий синтез 12) можна також одержати за описаним нижче 3-стадійним способом:

- 2,4-дибром-5-гідрокси-бензальдегід (50 г, 178,6 ммоль), 1,2-дифтор-4-нітробензол (28,4 г, 178,6 ммоль) та карбонат калію (49,0 г, 357,2 ммоль) перемішують у DMF (500 мл) при 60°C протягом 2 год. Реакційну суміш гасять водою (1000 мл), та екстрагують метил-трет-бутиловим ефіром (MTBE) (2×500 мл). Органічний шар промивають насиченим водним розчином хлориду натрію (2×500 мл), сушать безводним сульфатом натрію, та концентрують, одержуючи жовту тверду речовину. Неочищену тверду речовину перекристалізують із суміші EtOAc/петролейний ефір (1:5), одержуючи 2,4-дибром-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)бензальдегід у вигляді жовтої твердої речовини (52,8 г, вихід 70,6 %).

- 35 2,4-дибром-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)бензальдегід (13,0 г, 31,0 ммоль) із метилгідазином (4,3 г, 93 ммоль) у THF (130 мл) нагрівають зі зворотним холодильником протягом 2 год. Реакційну суміш гасять водою (150 мл), та екстрагують MTBE (2×150 мл). Органічний шар промивають насиченим водним розчином хлориду натрію (2×150 мл), сушать безводним сульфатом натрію, та концентрують, одержуючи тверду речовину. Неочищену тверду речовину перекристалізують із суміші EtOAc/гексан, одержуючи 1-(2,4-дибром-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)бензиліден)-2-метилгідазин у вигляді жовтої твердої речовини (10,6 г, вихід 76,7 %). MS (m/z): 447,9 (M+H).

- 40 1-(2,4-дибром-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)бензиліден)-2-метилгідазин (1,0 г, 2,2 ммоль), хлорид міді (22 мг, 0,2 ммоль), карбонат калію (0,638 г, 7,2 ммоль), DMF (10 мл) та магнітну мішалку завантажують у флакон, придатний для роботи під тиском, у атмосфері азоту. Флакон закривають та вміщують у масляну баню при перемішуванні. Баню нагрівають до 100°C протягом 30 хв, витримують при 100°C протягом 6 год., після чого охолоджують до кімнатної температури. Одержану реакційну суміш виливають у ділільну лійку, яка вміщує MTBE (10 мл)

та воду (10 мл). Шари розділяють, та водний шар екстрагують ще одною порцією MTBE (10 мл). Органічні шари об'єднують, та промивають водою, після чого насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар сушать сульфатом магнію, та концентрують, одержуючи 0,70 г неочищеного продукту. Неочищену тверду речовину розчиняють у DCM та гептані, після чого концентрують для видалення DCM, в результаті чого утворюється суспензія. Продукт збирають шляхом фільтрування, та сушать у вакуумі, одержуючи 6-бром-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-метил-1H-індазол у вигляді твердої речовини (0,65 г, вихід 79 %). MS (m/z): 367,8 (M+H).

Підготовчий синтез 13

6-бром-2-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-2H-індазол-5-ол

До розчину 6-бром-5-гідрокси-1H-індазолу (725,0 г, 3,4 моль) у THF (10,2 л) додають при кімнатній температурі DHP (336,5 мл, 3,57 моль) та $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (65,4 г, 0,68 моль). Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 22 год. Реакційну суміш гасять дистильованою водою (6 л), та екстрагують EtOAc (6 л). Для доведення рН до 8 додають насичений водний розчин NaHCO_3 (1100 мл). Фази розділяють, після чого органічну фазу промивають водою (4 л) та насиченим водним розчином хлориду натрію (3 л), сушать безводним Na_2SO_4 , фільтрують, та концентрують, одержуючи бажаний продукт у вигляді твердої речовини (1,64 кг, вихід 99,3 %). MS (m/z): 299,0 (M+H).

Підготовчий синтез 14

6-бром-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-2-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-2H-індазол

До розчину 6-бром-2-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-2H-індазол-5-олу (1,475 кг, 4,96 моль) у DMF (5,3 л) додають при кімнатній температурі 3,4-дифторнітробензол (1,18 кг, 7,45 моль) та NaHCO_3 (625,5 г, 7,45 моль). Одержану реакційну суміш нагрівають при 70°C протягом 10 год., після чого охолоджують до температури менше ніж 20°C. повільно додають до одержаного розчину деіонізовану (DI) воду (7,9 л), та одержану суспензію перемішують при 15°C протягом 1 год. Тверду фазу збирають вакуумним фільтруванням, та твердий осад промивають водою (8 л), після чого його сушать на фільтрі повітрям під зниженим тиском, та розтирають із MTBE (18,6 л) при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 2 год. Потім одержану суспензію охолоджують до кімнатної температури, та утворену тверду речовину збирають вакуумним фільтруванням. Твердий осад промивають MTBE (4 л, двічі), та сушать у вакуумній сушильній шафі при 35°C, одержуючи бажаний продукт (1,405 кг, вихід 64,9 %). MS (m/z): 436,0 (M+H).

Підготовчий синтез 15

5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-6-(піридин-4-іл)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол

Суміш 6-бром-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (5,0 г, 11,5 ммоль), 4-піридинборної кислоти (3,0 г, 24,3 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1,8 г, 2,25 ммоль) та CsF (5,0 г, 33,0 ммоль) у 1,4-діоксані (100 мл) перемішують при 110°C протягом ночі. Потім додають водний розчин NH_4Cl та EtOAc. Органічну фазу відділяють, сушать безводним MgSO_4 , та концентрують. Утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю петролейний ефір:EtOAc (3:1), та одержують бажаний продукт (2,8 г, вихід 56 %). MS (m/z): 435,1 (M+H).

Вказані нижче сполуки одержують по суті за методикою Підготовчого синтезу 15:

Підг. синт. №	Хімічна назва	Фізичні дані MS (m/z) (M+H)
16	5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-6-(4-(метилсульфоніл)феніл)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол	512,1
17	трет-бутил-4-(5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат	524,1
	5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-6-(1H-піразол-4-іл)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол	424,1
18	5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-6-(піридин-3-іл)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол	435,1
19	6-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол	452,1
20	5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол	466,1
21	5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-6-(2-метилпіридин-4-іл)-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол	449,1
22 *	6-циклопропіл-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-2-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-2H-індазол	398
23	трет-бутил-4-(1-метил-5-(4-нітрофенокси)-1H-індазол-6-іл)-1H-	

Підг. синт. №	Хімічна назва	Фізичні дані MS (m/z) (M+H)
	піразол-1-карбоксилат 1-метил-5-(4-нітрофенокси)-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазол	436,0 336,0
24	5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-метил-6-(2-метилпіридин-4-іл)-1H-індазол	379,1
25	5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-метил-6-(піридин-3-іл)-1H-індазол	365,1
26	трет-бутил-4-(5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-метил-1H-індазол-6-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат	454,0
27	трет-бутил-4-(5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-метил-1H-індазол-6-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат 5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазол	454,1 354,1

*: Реакцію виконують при мікрохвильовому опроміненні при 95°C протягом приблизно 90 хв.

Підготовчий синтез 28

6-(2,6-диметилпіридин-4-іл)-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол

До розчину 6-бром-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазолу (1,31 г, 3,0 ммоль) у 1,4-діоксані (20 мл) додають біс(пінаколато)дибор (0,91 г, 3,6 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,14 г, 0,2 ммоль), трициклогексилфосфін (0,1 г, 0,4 ммоль), ацетат калію (KOAc) (0,59 г, 6,0 ммоль) в атмосфері N₂. Потім одержану реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 3 год. в атмосфері N₂, та охолоджують її до кімнатної температури. Додають гідробромід 4-бром-2,6-диметилпіридину (0,8 г, 3,0 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,16 г, 0,2 ммоль), CsF (1,38 г, 9,0 ммоль) в атмосфері N₂. Одержану суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом ночі в атмосфері N₂. тверду речовину відфільтровують, а одержаний фільтрат концентрують. Утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю петролейний ефір:EtOAc (від 5:1 до 1:1), та одержують бажаний продукт (0,67 г, вихід 48,3 %). MS (m/z): 463,1 (M+H).

Підготовчий синтез 29

4-(5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-6-іл)морфолін

До розчину 6-бром-5-(2-фтор-4-нітро-фенокси)-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазолу (8,0 г, 18 ммоль) у трет-бутанолі (150 мл) та H₂O (3,2 мл) додають Pd₂(dba)₃ (320 мг, 0,35 ммоль), 2-ди-трет-бутилфосфіно-2'-метилбіфеніл (480 мг, 1,54 ммоль), KOH (3,2 г, 57 ммоль) та морфолін (3,2 г, 36,7 ммоль) в атмосфері N₂. Потім одержану суміш перемішують при 70°C протягом 2 год. в атмосфері азоту, фільтрують її, та фільтрат концентрують. Утворений залишок розподіляють між EtOAc (100 мл) та насиченим водним розчином NH₄Cl (30 мл). Органічний шар відділяють, сушать MgSO₄, та концентрують. Утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю петролейний ефір:EtOAc (3:1), та одержують бажаний продукт (4,5 г, вихід 56,5 %). MS (m/z): 443,1 (M+H).

Перелічені нижче сполуки одержують по суті за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 29:

Підг. синт. №	Хімічна назва	Фізичні дані MS (m/z)(M+H)
30	5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-N, N-диметил-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-6-амін	401,2
31	N, N-диметил-5-(4-нітрофенокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-6-амін	383,1

Підготовчий синтез 32

4-(5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-2-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-2H-індазол-6-іл)-2-метилморфолін (рацемічний)

У флакон місткістю 25 мл, придатний для мікрохвильового нагрівання, завантажують 6-бром-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-2-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-2H-індазол (0,8 г, 1,8 ммоль), 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (98 мг, 165 мкмоль) та Pd₂(dba)₃ (50 мг, 55 мкмоль). Одержану суміш суспендують у толуолі (12 мл, 113 ммоль), після чого додають гідрохлорид 2-

метилморфоліну (278 мг, 2,02 ммоль) та трет-бутилат натрію (454 мг, 4,58 ммоль). Одержану реакційну суміш витримують при 150°C протягом 25 хв у мікрохвильовому реакторі. Потім реакційну суміш концентрують, та утворений залишок очищають на колонці із силікагелем, елюючи гексаном (А) та EtOAc (В), градієнт від 90 % (А):10 % (В) до 60 % (А):40 % (В) протягом 60 хв, а потім до 50 % (А):50 % (В) протягом 20 хв, одержуючи бажаний продукт у вигляді оранжевої твердої речовини (410 мг, вихід 39 %). MS (m/z): 457 (M+H).

Вказані нижче сполуки одержують по суті за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 32:

Підг. синт. №	Хімічна назва	Фізичні дані MS (m/z)(M+H)
33	(2R)-4-(5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-2-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-2H-індазол-6-іл)-2-метилморфолін	456,8
34	(2S, 6R)-4-(5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-2-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-2H-індазол-6-іл)-2,6-диметилморфолін	470,8

Підготовчий синтез 35

4-(5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-2-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-2H-індазол-6-іл)-2,2-диметилморфолін

6-бром-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-2-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-2H-індазол (1,5 г, 3,4 ммоль) завантажують у пробірку Genevac Carousel[®] місткістю 50 мл, суспендують у аміленгідраті (10 мл, 91,4 ммоль), та через одержану суспензію барботують N₂. До одержаної суміші додають 2-(ди-трет-бутилфосфіно)-2'-метилбіфеніл (97,7 мг, 309 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (94,5 мг, 103 мкмоль) та деіонізовану воду (0,3 мл), та продовжують барботування N₂ протягом 10 хв. До цієї суміші додають гідрохлорид 2,2-диметилморфоліну (1,04 г, 6,9 ммоль), та розчин KOH (617 мг, 11,0 ммоль) у 0,3 мл дистильованої води. Одержану реакційну суміш витримують при 80°C протягом 2 год., після чого охолоджують до кімнатної температури. Потім одержану суміш виливають у EtOAc (300 мл), промивають дистильованою водою (1×100 мл), після чого насиченим водним розчином хлориду натрію (100 мл). Об'єднані водні шари екстрагують EtOAc (100 мл). Об'єднаний органічний розчин сушать Na₂SO₄, фільтрують, та концентрують досуха, одержуючи яскраво-жовту тверду речовину. Одержану тверду речовину очищають на колонці із силікагелем, елюючи гексаном (А) та EtOAc (В), градієнт від 95 % (А):5 % (В) до 75 % (А):25 % (В) протягом 70 хв, та одержують бажаний продукт у вигляді світло-жовтої твердої речовини (410 мг, вихід 25 %). MS (m/z): 470,8 (M+H).

Підготовчий синтез 36

5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-6-(піридин-4-іл)-1H-індазол

До розчину 5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-6-(піридин-4-іл)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (2,8 г, 6,45 ммоль) у EtOH (30 мл) додають HCl (концентрована, 5,0 мл). Одержану суміш перемішують при 80°C протягом 2 год. Потім додають водний розчин NaHCO₃ та EtOAc. Органічну фазу сушать безводним MgSO₄, та концентрують. Утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю петролейний простий ефір:EtOAc (3:1), одержуючи бажаний продукт (1,95 г, вихід 86,0 %). MS (m/z): 351,0 (M+H).

Підготовчий синтез 37

3-фтор-4-(6-(піридин-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)анілін

Суміш 5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-6-(піридин-4-іл)-1H-індазолу (1,95 г, 4,5 ммоль) та SnCl₂·2H₂O (10,2 г, 45,3 ммоль) у EtOAc/EtOH (200 мл/10 мл) перемішують при 80°C протягом 2 год. Потім додають водний розчин NaHCO₃ та EtOAc. Органічну фазу сушать безводним MgSO₄, та концентрують. Утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю петролейний ефір:EtOAc (2:1), та одержують бажаний продукт (1,10 г, вихід 61,0 %). MS (m/z): 321,0 (M+H).

Підготовчий синтез 38

3-фтор-4-(6-(4-(метилсульфоніл)феніл)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-5-ілокси)анілін

До розчину 5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-6-(4-(метилсульфоніл)феніл)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (320 мг, 0,63 ммоль) у EtOAc (50 мл) додають Pd/C (10 %, 100 мг). Одержану суміш знегажують вакуумуванням, після чого тричі продувають H₂. Суміш перемішують в атмосфері H₂ при кімнатній температурі протягом ночі. Тверду речовину видаляють шляхом фільтрування, та фільтрат концентрують. Утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю DCM:MeOH (20:1), та одержують бажаний продукт (250 мг, вихід 83 %). MS (m/z): 482,1 (M+H).

Вказані нижче сполуки одержують по суті за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 38:

Підг. синт. №	Хімічна назва	Фізичні дані MS (m/z)(M+H)
39	3-фтор-4-(1-метил-6-(2-метилпіридин-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)анілін	349,1
40	трет-бутил-4-(5-(4-аміно-2-фторфенокси)-1-метил-1H-індазол-6-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат	424

5 Підготовчий синтез 41

4-(6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)-3-фторанілін

До розчину 5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-6-(1H-піразол-4-іл)-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазолу (900 мг, 2,13 ммоль) та трет-бутилового складного ефіру 4-[5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-6-іл]піразол-1-карбонової кислоти (3,1 г, 5,92 ммоль) у EtOAc/EtOH (75 мл/75 мл) додають дигідрат дихлориду олова (2) (10 г, 52,74 ммоль). Одержану реакційну суміш перемішують при нагріванні зі зворотним холодильником протягом ночі. Потім її охолоджують, та підлюговують насиченим водним розчином NaHCO₃ до pH 8-9, і одержану суміш екстрагують EtOAc (100 мл). Органічну фазу відділяють, сушать MgSO₄, та концентрують. Утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи спочатку сумішшю петролейний ефір:EtOAc (1:1), після чого EtOAc, та одержують бажаний продукт (1,75 г, вихід 71,0 %). MS (m/z): 310,0 (M+H).

Перелічені нижче сполуки одержують по суті за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 41:

Підг. синт. №	Хімічна назва	Фізичні дані MS (m/z)(M+H)
42	3-фтор-4-(6-(піридин-3-іл)-1H-індазол-5-ілокси)анілін	321,1
43	4-(6-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)-1H-індазол-5-ілокси)-3-фторанілін	338,1
44	3-фтор-4-(6-морфоліно-1H-індазол-5-ілокси)анілін	329,1
45	4-[6-(2,6-диметилпіридин-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси]-3-фторанілін	349,1
46	3-фтор-4-[6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-1H-індазол-5-ілокси]анілін	352,1
47	5-(4-аміно-2-фторфенокси)-N, N-диметил-1H-індазол-6-амін	287,1
48	3-фтор-4-(6-(2-метилпіридин-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)анілін	335,1
49	5-(4-амінофенокси)-N, N-диметил-1H-індазол-6-амін	269,1
50	4-(1-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)анілін	306,0
51	3-фтор-4-(1-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)анілін	324,1
52	3-фтор-4-(1-метил-6-(піридин-3-іл)-1H-індазол-5-ілокси)анілін	335,1

20 Підготовчий синтез 53

4-(6-циклопропіл-2-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-2H-індазол-5-ілокси)-3-фторанілін

У скляний флакон місткістю 25 мл завантажують 6-циклопропіл-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-2-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-2H-індазол (395 мг, 994 мкмоль) та MeOH (20 мл, 494 ммоль). До одержаної суспензії додають N, N-диметилгідразин (756 мкл, 9,94 ммоль) та FeCl₃ (163 мг, 994 мкмоль). Флакон закривають, нагрівають до 60°C, та струшують протягом 2 год., після чого струшують при 50°C протягом ночі. Одержану суміш фільтрують через фільтрувальну лійку Бюхнера, та одержану тверду речовину промивають MeOH (100 мл). Фільтрат збирають та концентрують, одержуючи коричнево-оранжеву тверду речовину. Утворений залишок очищають на колонці із силікагелем, елюючи DCM (A) та 10 % розчином MeOH у DCM (B), градієнт від 100 % (A) до 85 % (A):15 % (B) протягом 50 хв, та одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (358 мг, вихід 98 %). MS (m/z): 368 (M+H).

Перелічені нижче сполуки одержують по суті за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 53:

Підг. синт. №	Хімічна назва	Фізичні дані MS (m/z)(M+H)
54	3-фтор-4-(6-(2-метилморфоліно)-2-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-2Н-індазол-5-ілокси)анілін	427
55	4-(6-(2,2-диметилморфоліно)-2-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-2Н-індазол-5-ілокси)-3-фторанілін	441
56	3-фтор-4-(6-((R)-2-метилморфоліно)-2-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-2Н-індазол-5-ілокси)анілін	427
57	4-(6-((2S, 6R)-2,6-диметилморфоліно)-2-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-2Н-індазол-5-ілокси)-3-фторанілін	441
58	3-фтор-4-(6-морфоліно-2-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-2Н-індазол-5-ілокси)анілін	413

Підготовчий синтез 59

N-(дифенілметилден)-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-метил-1Н-індазол-6-амін

- 5 У флакон місткістю 10 мл, придатний для мікрохвильового нагрівання, завантажують 6-бром-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-метил-1Н-індазол (500 мг, 1,37 ммоль), 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (73 мг, 123 мкмоль) та Pd₂(dba)₃ (38 мг, 41 мкмоль). Одержану суміш суспендують у толуолі (5 мл, 47 ммоль), та додають бензофенонімін (272 мг, 1,5 ммоль) та трет-бутилат натрію (203 мг, 2,05 ммоль). Одержану суміш витримують у
- 10 мікрохвильовому реакторі при 150°C протягом 20 хв. Після охолодження реакційний розчин концентрують, одержуючи коричневе масло, яке розчиняють у DCM (150 мл), та промивають насиченим водним розчином хлориду натрію (2×50 мл). Водні шари об'єднують, та екстрагують DCM (1×50 мл), сушать Na₂SO₄, фільтрують, та концентрують, одержуючи коричневий залишок. Утворений залишок очищають на колонці із силікагелем, елюючи гексаном (A) та EtOAc (B),
- 15 градієнт від 85 % (A):15 % (B) до 50 % (A):50 % (B) протягом 50 хв, та одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого твердого матеріалу (574 мг, вихід 90,1 %). MS (m/z): 467,2 (M+H).

Підготовчий синтез 60

5-(4-аміно-2-фторфенокси)-N-бензгідріл-1-метил-1Н-індазол-6-амін

- 20 У круглодонну колбу місткістю 100 мл завантажують N-(дифенілметилден)-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-метил-1Н-індазол-6-амін (424 мг, 909 мкмоль) та EtOH (35 мл, 601 ммоль). До одержаної суміші додають форміат амонію (1000 мг, 15,9 ммоль), після чого додають 10 % Pd/C (300 мг, 141 мкмоль), перемішують реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 1 год., нагрівають до 45°C, і витримують протягом 15 хв. Розчинник видаляють, та утворений залишок розчиняють у DCM (150 мл) та дистильованій воді (100 мл). Органічний шар промивають
- 25 дистильованою водою (1×100 мл), та об'єднані водні шари екстрагують DCM (1×50 мл). Об'єднаний органічний розчинник сушать Na₂SO₄, фільтрують, та концентрують. Неочищений продукт очищають на колонці із силікагелем, елюючи гексаном (A) та EtOAc (B), градієнт від 90 % (A):10 % (B) до 40 % (A):60 % (B) протягом 90 хв, та одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (204 мг, вихід 51 %). MS (m/z): 438,8 (M+H).

Підготовчий синтез 61

1-ацетил-6-бром-1Н-індазол-5-ілацетат

- 35 Суміш 6-бром-5-гідрокси-1Н-індазолу (25 г, 117 ммоль) у ангідриді оцтової кислоти (75 мл) витримують при 110°C при перемішуванні протягом 2 год. Потім її охолоджують, додають діетиловий ефір (100 мл). Утворений осад збирають шляхом фільтрування, промивають діетиловим ефіром (30 мл), та сушать у вакуумі, одержуючи бажаний продукт (34 г, вихід 98 %). MS (m/z): 297,0 (M+H).

Підготовчий синтез 62

Етил-5-гідрокси-1Н-індазол-6-карбоксилат

- 40 У автоклав завантажують 1-ацетил-6-бром-1Н-індазол-5-ілацетат (25 г, 84 ммоль), TEA (25 г, 252 ммоль), дихлорбіс(бензонітрил)паладій (Pd(PhCN)₂Cl₂) (1,6 г, 4,2 ммоль), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (dppf) (4,7 г, 8,4 ммоль) та EtOH (500 мл), та перемішують при 130°C в атмосфері CO протягом 8 год. Одержану реакційну суміш концентрують, а залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, одержуючи бажаний продукт (15,5 г, вихід 90 %). MS (m/z): 207,0 (M+H).

Підготовчий синтез 63

Етил-5-гідрокси-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол-6-карбоксилат

До розчину етил-5-гідрокси-1H-індазол-6-карбоксилату (15,5 г, 75 ммоль) у DCM (100 мл) та THF (100 мл), який містить метансульфонову кислоту (721 мг, 7,5 ммоль), додають краплями розчин 3,4-дигідро-2H-пірану (6,6 г, 79 ммоль) у DCM (20 мл) при кімнатній температурі. Одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Потім розчинник видаляють, та додають EtOAc (500 мл), насичений водний розчин хлориду натрію (500 мл) та NaHCO₃ (5 г). Органічний шар відділяють, сушать, та концентрують. Залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, одержуючи бажаний продукт (16,8 г, вихід 77 %). MS (m/z): 291,1 (M+H).

Підготовчий синтез 64

Етил-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-6-карбоксилат
Суміш етил-5-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-6-карбоксилату (10,8 г, 37 ммоль), 1,2-дифтор-4-нітробензолу (7,1 г, 44 ммоль), NaHCO₃ (7,4 г, 88 ммоль) та DMF (100 мл) перемішують при 80°C протягом 2 год. Потім її охолоджують до кімнатної температури, додають воду (400 мл) та петролейний ефір (50 мл), та одержану суміш перемішують протягом 20 хв. Утворений осад збирають, та сушать у вакуумі при 50°C, одержуючи бажаний продукт (15 г, вихід 95 %). MS (m/z): 430,1 (M+H).

Підготовчий синтез 65

5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-6-карбонова кислота
До розчину етил-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-6-карбоксилату (22 г, 51,2 ммоль) у THF (60 мл), MeOH (60 мл) та H₂O (10 мл) додають LiOH (3 г, 125 ммоль). Одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 1,5 год., та органічні розчинники видаляють. Водний залишок підкислюють холодним 6-н. розчином HCl до pH 2, та екстрагують EtOAc (150 мл). Органічну фазу відділяють, сушать, та концентрують. Залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю петролейний ефір:EtOAc:оцтова кислота (100:100:1), та одержують бажаний продукт (19,5 г, вихід 95 %). MS (m/z): 402,1 (M+H).

Підготовчий синтез 66

Трет-бутил-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-6-іл-карбамат
Суміш 5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-6-карбонової кислоти (590 мг, 1,47 ммоль), дифенілфосфорилазиду (485 мг, 1,76 ммоль), TEA (179 мг, 1,76 ммоль), молекулярного сита 4 Å (3 г) у трет-бутанолі (40 мл) перемішують при 80°C протягом ночі. Одержану суміш фільтрують, та фільтрат концентрують. Утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю петролейний ефір:EtOAc (10:1), та одержують бажаний продукт (400 мг, вихід 65 %). MS (m/z): 473,1 (M+H).

Підготовчий синтез 67

Трет-бутил-5-(4-аміно-2-фторфенокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-6-іл-карбамат
До розчину трет-бутил-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-6-ілкарбамату (400 мг, 0,85 ммоль) у EtOAc (50 мл) додають Pd/C (10 %, 50 мг). Одержану суміш знегажують вакуумуванням, після чого тричі продувають H₂. Суміш перемішують в атмосфері H₂ при кімнатній температурі протягом ночі. Тверду речовину видаляють шляхом фільтрування, та фільтрат концентрують. Утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю DCM:MeOH (10:1), та одержують бажаний продукт (300 мг, вихід 80 %). MS (m/z): 443,2 (M+H).

Підготовчий синтез 68

5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-індазол-6-карбоксамід

Розчин 5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-6-карбонової кислоти (0,5 г, 1,25 ммоль), тетрагідропіран-4-іламіну (0,13 г, 1,25 ммоль), EDCI (0,24 г, 1,25 ммоль), HOBT (0,17 г, 1,25 ммоль), N-метилморфоліну (0,5 мл) у DMF (5 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш розподіляють між насиченим водним розчином NH₄Cl (20 мл) та EtOAc (50 мл). Органічну фазу відділяють, сушать MgSO₄, та концентрують. Утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю петролейний ефір:EtOAc (1:1), та одержують бажаний продукт (0,49 г, вихід 81,2 %). MS (m/z): 485,1 (M+H).

Підготовчий синтез 69

5-(4-аміно-2-фторфенокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-індазол-6-карбоксамід

До розчину 5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-індазол-6-карбоксаміду (0,49 г, 1,0 ммоль) у MeOH (50 мл) додають Pd/C (100 мг, 10 % (мас.)) в атмосфері N₂. Одержану суміш знегажують вакуумуванням, після чого

продувають азотом. Потім одержану реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом ночі. Тверду речовину видаляють шляхом фільтрування, та фільтрат концентрують, одержуючи неочищений продукт (0,42 г, вихід 91,4 %). MS (m/z): 455,1 (M+H).

5 Підготовчий синтез 70

5-(бензилокси)-6-бром-1H-індазол

До розчину 6-бром-5-гідрокси-1H-індазолу (5 г, 23,5 ммоль) у THF (50 мл) додають бензиловий спирт (3,05 г, 28,2 ммоль), PPh₃ (7,39 г, 28,2 ммоль) та діетилазодикарбоксилат (4,46 мл, 28,2 ммоль). Після перемішування одержаної реакційної суміші при кімнатній температурі протягом ночі додають EtOAc (50 мл) та насичений водний розчин NH₄Cl (30 мл). Органічну фазу відділяють, сушать MgSO₄, та концентрують. Утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю петролейний ефір:EtOAc (4:1), та одержують продукт (5,0 г, вихід 70,2 %). MS (m/z): 303,0 (M+H).

Підготовчий синтез 71

15 5-(бензилокси)-6-бром-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол

До розчину 5-(бензилокси)-6-бром-1H-індазолу (5 г, 16,5 ммоль) у THF (30 мл) та DCM (30 мл) додають 3,4-дигідро-2H-піран (3 мл, 32,8 ммоль) та метансульфонову кислоту (1 мл, 15,3 ммоль). Після перемішування одержаної реакційної суміші при кімнатній температурі протягом 2 год. додають EtOAc (50 мл) та насичений водний розчин NaHCO₃. Органічну фазу відділяють, сушать MgSO₄, та концентрують. Утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю петролейний ефір:EtOAc (4:1), та одержують бажаний продукт (2,7 г, вихід 42,2 %). MS (m/z): 387,0 (M+H).

Підготовчий синтез 72

25 5-(бензилокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-індазол-6-амін

До розчину 5-(бензилокси)-6-бром-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (2 г, 5,16 ммоль) у толуолі (30 мл) додають тетрагідропіран-4-іламін (800 мг, 7,91 ммоль), ацетат паладію (60 мг, 267 мкмоль), 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N, N-диметиламіно)біфеніл (200 мг, 508 мкмоль) та трет-бутилат натрію (700 мг, 7,28 ммоль) в атмосфері N₂. Після перемішування одержаної реакційної суміші при 100°C в атмосфері N₂ протягом 1 год., додають EtOAc (30 мл), та одержану реакційну суміш фільтрують. Одержаний фільтрат концентрують, та залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи спочатку сумішшю EtOAc:петролейний ефір (1/1), а потім EtOAc, та одержують бажаний продукт (1,87 г, вихід 88,8 %). MS (m/z): 408,2 (M+H).

Підготовчий синтез 73

35 N-(5-(бензилокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)ацетамід

До розчину 5-(бензилокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-індазол-6-аміну (1,87 г, 4,59 ммоль) у THF (30 мл) додають ацетилхлорид (0,39 мл, 5,48 ммоль) та K₂CO₃ (760 мг, 5,50 ммоль). Потім одержану реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 30 хв, додають H₂O (20 мл) та EtOAc (30 мл). Органічну фазу відділяють, промивають насиченим водним розчином NH₄Cl, сушать, та концентрують, одержуючи бажаний продукт (1,7 г, вихід 82,4 %). MS (m/z): 450,2 (M+H).

Підготовчий синтез 74

45 N-(5-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)ацетамід

До розчину N-(5-(бензилокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)ацетаміду (1,7 г, 3,78 ммоль) у EtOH (100 мл) та EtOAc (100 мл) додають Pd/C (1 г, 10 % (мас.)). Потім одержану реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері H₂ протягом ночі, фільтрують її, та фільтрат концентрують. Утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи спочатку сумішшю петролейний ефір:EtOAc (1:1), а потім EtOAc, та одержують бажаний продукт (1,2 г, вихід 88,2 %). MS (m/z): 360,2 (M+H).

Підготовчий синтез 75

55 N-(5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)ацетамід

До розчину N-(5-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)ацетаміду (1,2 г, 3,34 ммоль) у DMF (30 мл) додають 1,2-дифтор-4-нітробензол (0,64 г, 4,02 ммоль) та Cs₂CO₃ (1,63 г, 5,00 ммоль). Потім реакційну суміш перемішують при 100°C протягом 2 год., додають EtOAc (60 мл) та насичений водний розчин NH₄Cl. Органічну фазу відділяють, сушать MgSO₄, та концентрують. Утворений залишок очищають

хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи спочатку сумішшю петролейний ефір:EtOAc (1:1), а потім EtOAc, та одержують бажаний продукт (1,44 г, вихід 86,5 %). MS (m/z): 499,2 (M+H).

Підготовчий синтез 76

5 5-(4-аміно-2-фторфенокси)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-індазол-6-амін

Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 41. MS (m/z): 343,1 (M+H).

Підготовчий синтез 77

5-(бензилокси)-6-(6-метилпіридин-3-іл)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол

10 До розчину 5-(бензилокси)-6-бром-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (4 г, 10,3 ммоль) у 1,4-діоксані (25 мл) додають біс(пінаcolato)дйбор (3 г, 11,8 ммоль), dppf (0,3 г, 541 мкмоль), PdCl₂(dppf) (0,42 г, 514 мкмоль) та KOAc (2 г, 20,4 ммоль) в атмосфері N₂. Потім одержану реакційну суміш перемішують при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 5 год., додають 5-бром-2-метилпіридин (2,1 г, 12,2 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (Pd(PPh₃)₄) (0,6 г, 519 мкмоль) та Cs₂CO₃ (4 г, 12,3 ммоль), та одержану суміш перемішують при нагріванні зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують, та фільтрують, одержаний фільтрат концентрують. Утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю петролейний ефір:EtOAc (2:1), та одержують бажаний продукт (1,9 г, вихід 46,0 %). MS (m/z): 400,1 (M+H).

20 Підготовчий синтез 78

6-(6-метилпіридин-3-іл)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-5-ол

25 До розчину 5-(бензилокси)-6-(6-метилпіридин-3-іл)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (1,44 г, 3,60 ммоль) у EtOH (50 мл) та EtOAc (50 мл) додають Pd/C (500 мг, 10 % (мас.)) в атмосфері N₂. Одержану суміш знегажують вакуумуванням, після чого продувають азотом. Потім реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом ночі. Реакційну суміш фільтрують. Фільтрат концентрують, одержуючи бажаний продукт (982 мг, вихід 88,0 %). MS (m/z): 310,1 (M+H).

Підготовчий синтез 79

5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-6-(6-метилпіридин-3-іл)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол

30 Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 75. MS (m/z): 449,2 (M+H).

Підготовчий синтез 80

3-фтор-4-(6-(6-метилпіридин-3-іл)-1H-індазол-5-ілоксі)анілін

35 Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 41. MS (m/z): 335,1 (M+H).

Підготовчий синтез 81

1-(4-бром-2-фторфенокси)-2-фтор-5-метил-4-нітробензол

Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 75.

40 ¹H NMR (d₆-диметилсульфоксид (DMSO)) δ 8,20 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,10 (d, 1H).

Підготовчий синтез 82

4-(4-бром-2-фторфенокси)-5-фтор-2-метиланілін

45 Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 53. MS (m/z): 315,8 (M+H).

Підготовчий синтез 83

5-(4-бром-2-фторфенокси)-6-фтор-1H-індазол

50 До суспензії 4-(4-бром-2-фторфенокси)-5-фтор-2-метиланіліну (5,2 г, 16,6 ммоль) у воді (100 мл) додають фторборну кислоту (6,06 г, 33,1 ммоль) при кімнатній температурі. Одержаний розчин охолоджують до 0°C, та додають NaNO₂ (1,71 г, 24,8 ммоль) у воді (2 мл). Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 40 хв. Додають CHCl₃ (200 мл). Органічну фазу відділяють, сушать Na₂SO₄, та фільтрують. До одержаного фільтрату додають KOAc (7,31 г, 74,5 ммоль) та 18-краун-6-ефір (0,218 г, 0,82 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. Потім реакційну суміш промивають насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать Na₂SO₄, фільтрують, та випарюють. Утворений залишок промивають DCM, та фільтрують, одержуючи бажаний продукт у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Фільтрат очищають хроматографією, елюючи DCM, а потім сумішшю EtOAc:гексан (1:1), та одержують ще певну кількість бажаного продукту. Обидві порції одержаної твердої речовини об'єднують, одержуючи бажаний продукт (3,2 г, вихід 59 %). MS (m/z): 324,8 (M+H).

60 Підготовчий синтез 84

5-(4-бром-2-фторфенокси)-6-фтор-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол

Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 9. MS (m/z): 410,8 (M+H).

Підготовчий синтез 85

- 5 N-(дифенілметилден)-3-фтор-4-(6-фтор-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-5-ілокси)анілін
Суміш 5-(4-бром-2-фторфенокси)-6-фтор-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (0,97 г, 2,37 ммоль), бензофеноніміну (0,64 г, 3,56 ммоль), 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантену (0,10 г, 0,075 моль), Cs₂CO₃ (1,16 г, 3,56 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,11 г, 0,12 ммоль) у 1,4-діоксані (20 мл) продувають азотом, і перемішують при 100°C протягом ночі. Одержану реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, екстрагують EtOAc, промивають насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать Na₂SO₄, фільтрують, та концентрують (1,45 г). MS (m/z): 510 (M+H).

Підготовчий синтез 86

3-фтор-4-(6-фтор-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-5-ілокси)анілін

- 15 До розчину N-(дифенілметилден)-3-фтор-4-(6-фтор-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-5-ілокси)аніліну (1,45 г, 2,85 ммоль) у THF (30 мл) та воді (5 мл) додають 1-н. водний розчин HCl (5,69 мл, 5,69 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. Додають EtOAc, та одержану суміш промивають насиченим водним розчином NaHCO₃, насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать Na₂SO₄, фільтрують, та випарюють.
20 Утворений залишок очищають хроматографією, елюючи DCM, а потім сумішшю EtOAc:гексан (1:1), та одержують бажаний продукт у вигляді палевого гелю (0,53 г, вихід 54 %). MS (m/z): 346 (M+H).

Підготовчий синтез 87

Етил-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-6-карбоксилат

- 25 Вказану в заголовку сполуку виготовляють по суті за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 75. MS (m/z): 430,1 (M+H).

Підготовчий синтез 88

Етил-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1H-індазол-6-карбоксилат

- 30 До розчину етил-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-6-карбоксилату (15 г, 35 ммоль) у DCM (300 мл) додають трифтороцтову кислоту (TFA) (30 мл), та перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. DCM випарюють. Утворений залишок розподіляють між EtOAc (800 мл) та 5 % водним розчином NaHCO₃ (400 мл). Органічний шар промивають насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать MgSO₄, та концентрують. Утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю
35 петролейний простий ефір:ацетон (5:1), та одержують бажаний продукт (10,4 г, вихід 86 %). MS (m/z): 346,1 (M+H).

Підготовчий синтез 89

Етил-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-метил-1H-індазол-6-карбоксилат

- 40 Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 11. MS (m/z): 360,1 (M+H).

Підготовчий синтез 90

5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-метил-1H-індазол-6-карбонова кислота

- 45 До розчину етил-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-метил-1H-індазол-6-карбоксилату (1,19 г, 3,5 ммоль) у THF/H₂O (15 мл/5 мл) додають LiOH (0,2 г, 8,3 ммоль). Після перемішування реакційної суміші при кімнатній температурі протягом 2 год. розчинники видаляють. Утворений залишок підкислюють 2-н. розчином HCl до pH 5, та екстрагують EtOAc (50 мл). Органічну фазу промивають насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать, та концентрують, одержуючи бажаний продукт (1,1 г, вихід 100 %). MS (m/z): 332,0 (M+H).

Підготовчий синтез 91

Трет-бутил-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-метил-1H-індазол-6-ілкарбамат

- 50 Суспензію 5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-метил-1H-індазол-6-карбонової кислоти (1,1 г, 3,3 ммоль), дифенілфосфорилазиду (0,91 г, 3,3 ммоль), TEA (0,33 г, 3,3 ммоль) та молекулярного сита 4 Å (2,5 г) у трет-бутанолі (50 мл) нагрівають зі зворотним холодильником протягом ночі. Потім одержану тверду речовину відфільтровують, а фільтрат концентрують.
55 Утворений залишок розподіляють між насиченим водним розчином хлориду натрію (40 мл) та EtOAc (100 мл). Органічну фазу відділяють, сушать, концентрують, та утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю петролейний ефір:ацетон (4:1), та одержують бажаний продукт (0,64 г, вихід 47,9 %). MS (m/z): 403,1 (M+H).

Підготовчий синтез 92

Трет-бутил-5-(4-аміно-2-фторфенокси)-1-метил-1H-індазол-6-ілкарбамат

Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 38. MS (m/z): 373,1 (M+H).

Підготовчий синтез 93

5-(5-(бензилокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-6-іл)піридин-2-амін

- 5 До розчину 5-(бензилокси)-6-бром-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (1,5 г, 3,87 ммоль) у 1,4-діоксані (50 мл) додають 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-амін (1 г, 4,54 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (200 мг, 173 мкмоль) та Cs₂CO₃ (5 г, 10,6 ммоль). Потім одержану реакційну суміш перемішують при нагріванні зі зворотним холодильником протягом ночі, розподіляють її між EtOAc (100 мл) та насиченим водним розчином NH₄Cl (50 мл). Органічну фазу відділяють, сушать, та концентрують. Утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю DCM:MeOH (15:1), та одержують бажаний продукт (0,80 г, вихід 51,5 %). MS (m/z): 401,1 (M+H).

Підготовчий синтез 94

- 15 Трет-бутил-5-(5-(бензилокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-6-іл)піридин-2-іл-карбамат

- 20 До розчину 5-(5-(бензилокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-6-іл)піридин-2-аміну (310 мг, 774 мкмоль) у THF (20 мл) додають ди-трет-бутилдикарбонат (250 мг, 1,13 ммоль) та TEA (1 мл, 7,17 ммоль). Потім одержану реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 год., розподіляють її між EtOAc (50 мл) та насиченим водним розчином NH₄Cl (20 мл). Органічну фазу відділяють, сушать, та концентрують. Утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю петролейний ефір:EtOAc (3:1), та одержують бажаний продукт (260 мг, вихід 67,1 %). MS (m/z): 501,2 (M+H).

Підготовчий синтез 95

- 25 Трет-бутил-5-(5-гідрокси-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-6-іл)піридин-2-ілкарбамат
До розчину трет-бутил-5-(5-(бензилокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-6-іл)піридин-2-ілкарбамату (260 мг, 519 мкмоль) у EtOH (25 мл) та EtOAc (25 мл) додають Pd/C (100 мг, 10 % (мас.)) в атмосфері N₂. Одержану суміш знегажують вакуумуванням, після чого продувають азотом. Потім реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом 6 год. Реакційну суміш фільтрують. Фільтрат концентрують, одержуючи бажаний продукт (200 мг, вихід 93,8 %). MS (m/z): 411,1 (M+H).

Підготовчий синтез 96

- 35 Трет-бутил-5-(5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-6-іл)піридин-2-ілкарбамат
Вказану в заголовку сполуку виготовляють по суті за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 75. MS (m/z): 550,2 (M+H).

Підготовчий синтез 97

- 40 Трет-бутил-5-(5-(4-аміно-2-фторфенокси)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-6-іл)піридин-2-ілкарбамат
Вказану в заголовку сполуку одержують по суті за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 38. MS (m/z): 520,2 (M+H).

Підготовчий синтез 98

- 45 Трет-бутил 4-(5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-метил-1H-індазол-6-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат
5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазол (1,56 г, 4,42 ммоль) у DCM (15,6 мл) додають до ди-трет-бутилдикарбонату (1,09 мл, 4,83 ммоль). Одержану суміш перемішують протягом 30 хв. Рідинна хроматографія високої ефективності (PXBE) посвідчує завершення реакції. Розчинник видаляють під зниженим тиском. Потім додають MTBE (5 мл). Одержаний розчин охолоджують на льодо-водяній бані, та перемішують протягом 15 хв, після чого фільтрують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини (0,764 г, 48,9 %).

- 50 Підготовчий синтез 99

6-бром-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1H-індазол

- 55 У колбу місткістю 3000 мл завантажують 6-бром-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-2-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-2H-індазол (250 г, 573,1 ммоль), після чого MeOH (1000 мл) та MeSO₃H (112,71 мл, 1,72 моль), та витримують при 50°C протягом 14 год. з розчину кристалізується тверда речовина. Потім суміш охолоджують до кімнатної температури. Одержану реакційну суміш концентрують у вакуумі при 45°C досуха з утворенням твердої речовини. Одержану тверду речовину розчиняють у DCM (2000 мл), та обробляють водою (1000 мл) та 5-н. розчином NaOH (приблизно 350 мл) до досягнення pH 8-9. Органічний шар відділяють, розчинник видаляють, після чого обробляють продукт шляхом азеотропної дистиляції з толуолом, одержуючи 195,6 г жовтої твердої речовини. MS (m/z): 354,0 (M+H).

Підготовчий синтез 100

6-бром-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-метил-1H-індазол

У колбу місткістю 4000 мл завантажують 6-бром-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1H-індазол (230 г, 653,2 ммоль), DMF (3000 мл) та K_2CO_3 (135,41 г, 979,78 ммоль). Одержану реакційну суміш охолоджують до 4,5°C на льодяній бані. До цієї суміші додають метилйодид (92,71 г, 653,19 ммоль), та реакційну суміш витримують при перемішуванні протягом 20 хв при тій самій температурі. Реакційну суміш витримують для нагрівання до кімнатної температури, та її перемішують протягом 13 год. Хід реакції контролюють за допомогою рідинної хроматографії із мас-спектрометрією. Додають додаткову кількість метилйодиду (50 г) та $NaHCO_3$ (33 г), та перемішують реакційну суміш при кімнатній температурі до завершення реакції. Реакційну суміш розділяють на дві порції, позначають їх (A) та (B), та кожну з них гасять водою (1 л), після чого екстрагують $EtOAc$ (1 л), спричиняючи утворення певної кількості твердої речовини. Об'єднані тверді речовини з порцій (A) та (B) збирають вакуумним фільтруванням, одержуючи 70 г неочищеної речовини, яка містить приблизно 90 % 6-бром-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-метил-1H-індазольного (який являє собою бажаний ізомер) та 8 % 6-бром-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-2-метил-2H-індазольного ізомерів. Цю тверду речовину потім розтирають із 1000 мл DCM та 750 мл MeOH протягом ночі (приблизно 14 год.). Одержану тверду речовину збирають шляхом фільтрування, та ополіскують свіжим DCM (100 мл), одержуючи 55,5 г бажаної речовини, яку позначають (C). Маточний розчин концентрують, та позначають (D). Органічний шар з порцій (A) та (B) відділяють, та концентрують. Залишки порцій (A) та (B) об'єднують, одержуючи 185 г неочищеної оранжевої твердої речовини, та позначають її (E).

Неочищену сполуку (E) розчиняють у MeOH та DCM, після чого одержаний розчин розділяють на три частини. Змішують із кожною частиною розчину 600 г силікагелю, після чого суміш із силікагелем завантажують у сім порожніх картриджів місткістю по 270 г. Застосовують сім колонок ISCO[®] місткістю 1,5 кг із системою розчинників, починаючи з 25 % $EtOAc$ у гексані, потім змінюють її на 50 % $EtOAc$ у гексані, та одержують 62 г бажаної сполуки у вигляді жовтого порошку, яку позначають (F). Після семи операцій одержують кілька змішаних фракцій 6-бром-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-метил-1H-індазольного та 6-бром-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-2-метил-2H-індазольного ізомерів. Фракції об'єднують, та змішують із маточним розчином (D) з описаної вище стадії, одержуючи 17 г суміші. Цю суміш розчиняють у MeOH та DCM, змішують із розчином 170 г діоксиду кремнію, та пропускають через колонку місткістю 1,5 кг, одержуючи 10 г бажаного продукту у вигляді жовтого порошку, який позначають (G). Загальний вихід (55,5 г (C), 62 г (F) та 10 г (G)) становить 127,5 г.

Підготовчий синтез 101

Трет-бутил 4-(5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-метил-1H-індазол-6-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат

У круглодонну колбу місткістю 12 л, споряджену введеною зверху мішалкою, термopарою, нагрівальним кожухом, холодильником та пристроєм для подавання азоту під поверхню, завантажують 1,4-діоксан (7,44 л) та воду (1,67 л). Одержаний розчин продувають N_2 (через впускну трубку). Потім додають 6-бром-5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-метил-1H-індазол (595 г, 1,63 моль), та одержаний розчин знову продувають N_2 . Додають трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат (717,02 г, 2,44 моль), триосновний N-гідрат фосфату калію (689,8 г, 3,25 моль) та 1,1-біс (ди-трет-бутилфосфіно)фероцен (7,71 г, 16,25 ммоль). На закінчення додають $Pd_2(dba)_3$ (7,44 г, 8,13 ммоль). Одержаний розчин продувають протягом 15 хв, після чого нагрівають до 60°C, і витримують протягом 12 год. Реакція не завершується, тому додають додаткову кількість $Pd_2(dba)_3$ (7,44 г, 8,13 ммоль). Одержаний розчин знову витримують при 60°C протягом ще 3 год., і реакція завершується. Потім 1,4-діоксан видаляють (баня Buchi[®] з температурою 60°C), та утворений залишок знову розчиняють у 10 об'ємах (6 л) DCM. Додають воду (3 л), після чого шари розділяють. Органічний розчин сушать Na_2SO_4 , фільтрують, та концентрують до одержання темного масла (835 г). Утворений матеріал є неочищеним та застосовується на наступній стадії. Цей матеріал містить приблизно 60 % бажаного продукту та приблизно 40 % 5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазолу. Неочищений матеріал знов обробляють для введення групи захисту на наступній стадії. Припускається, що 50 % неочищеного продукту становить 5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазол.

У круглодонну колбу місткістю 22 л, оснащену введеною зверху мішалкою, термopарою, завантажувальною лійкою місткістю 1 л, пристроєм для барботування N_2 , та охолоджувальною банею, завантажують розчин неочищеного 5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазолу (835 г, 1,18 моль) у DCM (6 л). У завантажувальну лійку завантажують ди-трет-бутилдикарбонат (283,69 г, 1,30 моль), розчинений у DCM (350 мл). Цей розчин додають

краплями протягом 48 хв. Після завершення реакції DCM видаляють за допомогою роторного випарника, одержуючи темне масло. До цього темного масла додають МТВЕ (2,5 л), та одержаний маслянистий розчин охолоджують до приблизно 0-5°C. В цей розчин вводять кристал-затравку з матеріалу, одержаного у Підготовчому синтезі 98. Після введення кристал-затравки відбувається кристалізація, і одержану суспензію перемішують протягом 30-40 хв. Блідо-жовту суспензію фільтрують через шар поліпропілену, та одержаний осад промивають холодним (0-5°C) МТВЕ (1,5 л). Утворену тверду речовину сушать у вакуум-сушильній шафі при 40°C протягом ночі, одержуючи бажаний продукт (443 г, вихід неочищеного продукту 60 %). MS (m/z): 354,0 (M+H). За даними РХВЕ продукт має чистоту приблизно 93-95 %, і тому є придатним для подальшої обробки.

Підготовчий синтез 102

Трет-бутил-4-(5-(4-аміно-2-фторфенокси)-1-метил-1H-індазол-6-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат

У бак місткістю 3 галони (11,35 л) завантажують трет-бутил-4-(5-(2-фтор-4-нітрофенокси)-1-метил-1H-індазол-6-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат (433,0 г, 952,8 ммоль), після чого THF (6,5 л) та Pd/C (21,65 г, 10 % Pd/C та 21,65 г, 5 % Pd/C). Одержану суміш витримують при 35°C в атмосфері газоподібного водню протягом 2 год. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, та витримують при перемішуванні в атмосфері газоподібного водню протягом ночі, після чого витримують при 40°C в атмосфері газоподібного водню протягом 7 год. Додають ще 2 г Pd/C (1 г 10 % Pd/C та 1 г 5 % Pd/C), перемішують в атмосфері газоподібного водню протягом ще 1 год., та охолоджують до кімнатної температури. Реакційну суміш знову перемішують в атмосфері газоподібного водню протягом ночі, при цьому реакція завершується. Суміш фільтрують через комбінацію фільтрувальних паперів GFF® та Watman®. Одержаний фільтрат концентрують, одержуючи злегка жовтувату тверду речовину (446 г, формальний вихід 110 %).

Підготовчий синтез 103

Метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилат

У колбу завантажують 2-гідроксинікотинову кислоту (10 г, 72 ммоль), концентровану H₂SO₄ (2 мл) та MeOH (400 мл), а потім толуол (80 мл). Реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом ночі з уловлювачем Діна-Старка (Dean-Stark). Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрують, та фільтрат концентрують. Утворений залишок розчиняють у DCM (200 мл), нейтралізують насиченим водним розчином NaHCO₃ до pH 7, та тричі екстрагують DCM (200 мл). Об'єднані органічні фази сушать, та концентрують, одержуючи бажаний продукт (8,2 г, вихід 74 %). MS (m/z): 153,9 (M+H).

Підготовчий синтез 104

Метил-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилат

До суміші метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилату (6,0 г, 39 ммоль), 4-фторфенілборної кислоти (16,3 г, 116 ммоль), ацетату міді (14 г, 78 ммоль) та піридину (12 г, 0,156 моль) у DCM (300 мл) додають молекулярне сито 4 Е (5 г). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі на відкритому повітрі. Одержані тверді речовини відфільтровують та промивають водою, після чого фільтрат екстрагують DCM (100 мл). Органічний шар сушать MgSO₄, та концентрують. Залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю петролейний ефір:DCM (градієнт від 2:1 до 0:1), одержуючи бажаний продукт (9,6 г, вихід 100 %). MS (m/z): 248,0 (M+H).

Підготовчий синтез 105

Етил-2-(4-фторфеніл)гідразинкарбоксилат

До розчину гідрохлориду 4-фторфенілгідразину (2 г, 12,05 ммоль) у THF (60 мл) додають DIPEA (6 мл, 34,40 ммоль), етилхлорформіат (1,2 мл, 12,55 ммоль) та 4-диметиламінопіридин (0,16 г, 1,31 ммоль). Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 год. Реакційну суміш розводять водою, та екстрагують EtOAc, органічну фазу промивають насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать Na₂SO₄, та концентрують. Утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи DCM, після чого сумішшю DCM:MeOH (80:1), та одержують вказану в заголовку сполуку (1,92 г, вихід 80,5 %). MS (m/z): 199 (M+H).

Підготовчий синтез 106

1-(4-фторфеніл)-2-метилгідразин

До суміші LiAlH₄ (1,1 г) у THF (15 мл) додають краплями розчин етил-2-(4-фторфеніл)гідразинкарбоксилату (1,9 г, 9,59 ммоль) у THF (10 мл) в атмосфері азоту на льодосольовій бані. Після завершення додавання льодяну баню видаляють, та одержану суміш витримують при 60°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують, та гасять водою. Утворений

осад відфільтровують, та промивають EtOAc. Органічну фазу відділяють, сушать Na_2SO_4 , та концентрують. Утворений залишок очищають флеш-хроматографією, елюючи сумішшю петролейний ефір:EtOAc (градієнт від 80:1 до 60:1), та одержують вказану в заголовку сполуку (1 г, вихід 74 %). MS (m/z): 141 (M+H).

5 Підготовчий синтез 107

Етил-2-(4-фторфеніл)-1,5-диметил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піразол-4-карбоксилат

Суміш 1-(4-фторфеніл)-2-метилгідазину (0,6 г, 4,28 ммоль), діетил-2-ацетилмалонату (0,96 г, 4,75 ммоль) та оцтової кислоти (0,51 г, 8,49 ммоль) у воді (15 мл) витримують при 115°C протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджують, та двічі екстрагують EtOAc. Органічну фазу промивають насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать Na_2SO_4 , та концентрують. Утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю DCM:MeOH (градієнт від 150:1 до 60:1), та одержують вказану в заголовку сполуку (0,59 г, вихід 49,5 %). MS (m/z): 279 (M+H).

15 Підготовчий синтез 108

(Е)-2-(2-(4-фторфеніл)гідазоно)ацетальдегід

Розчин гідрохлориду 4-фторфенілгідазину (1 г, 6 ммоль) у THF (20 мл) обробляють DIPEA (3 мл, 18 ммоль). Потім додають краплями гліоксаль (40 % у воді, 0,89 г, 6,0 ммоль) у THF (10 мл) на льодяній бані. Після завершення додавання суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хв, гасять водою, та екстрагують EtOAc. Органічну фазу промивають насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать Na_2SO_4 , концентрують, та одержують неочищену вказану в заголовку сполуку (0,97 г, вихід 97 %). MS (m/z): 167 (M+H).

20 Підготовчий синтез 109

Етил-2-(4-фторфеніл)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-карбоксилат

Неочищений (Е)-2-(2-(4-фторфеніл)гідазоно)ацетальдегід (0,97 г, 5,8 ммоль) розчиняють у EtOH (50 мл), та додають діетилмалонат (0,93 г, 5,8 ммоль) та піперидин (0,2 мл, 2,0 ммоль). Одержану суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом ночі. Потім реакційну суміш охолоджують, та концентрують. Утворений залишок розчиняють водою, та двічі екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушать Na_2SO_4 , та концентрують. Утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю петролейний ефір:EtOAc (градієнт від 3:1 до 1:1), та одержують вказану в заголовку сполуку (0,26 г, вихід 17 % за дві стадії) MS (m/z): 263 (M+H).

30 Підготовчий синтез 110

Метил-3-(4-фторфеніламіно)-3-оксопропаноат

До розчину 4-фтораніліну (4,4 мл, 45 ммоль) в ацетоні додають TEA (8,5 мл, 67 ммоль) та метилмалонілхлорид (7,2 мл, 67 ммоль). Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 5 год., після чого концентрують. Додають воду (20 мл), після чого утворений залишок підкислюють концентрованою HCl до pH 3. Утворений осад збирають шляхом фільтрування, та промивають петролейним ефіром, одержуючи бажаний продукт (14,1 г, вихід 100 %). MS (m/z): 212,1 (M+H).

40 Вказані нижче сполуки одержують по суті за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 110:

Підг. синт. №	Хімічна назва	Фізичні дані MS (m/z) (M+H)
111	Етил-3-оксо-3-(феніламіно)пропаноат	208
112	Етил-3-(4-фторфеніламіно)-3-оксопропаноат	226,1

Підготовчий синтез 113

45 Етил-1-(4-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилат

До розчину метил-3-(4-фторфеніламіно)-3-оксопропаноату (10,1 г, 48 ммоль) в EtOH (100 мл) додають транс-4-метокси-3-бутен-2-он (5,7 г, 57 ммоль) та CH_3ONa (3,1 г, 57 ммоль). Одержану суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом ночі, після чого концентрують. Утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю петролейний ефір:EtOAc (градієнт від 5:1 до 2:1), та одержують бажаний продукт (2,1 г, вихід 16 %). MS (m/z): 276,1 (M+H).

50 Вказані нижче сполуки одержують по суті за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 113:

Підг. синт. №	Хімічна назва	Фізичні дані MS(m/z) (M+H)
114	Етил-1-(4-фторфеніл)-5-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилат	276,1
115	Етил-5-метил-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилат	258,1

Підготовчий синтез 116

(Z)-4-амінопент-3-ен-2-он

5 До розчину 2,4-пентандіону (20,0 г, 0,2 моль) у воді (20 мл) додають краплями 25 % водний розчин аміаку (13,2 мл, 0,2 моль) при кімнатній температурі. Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. Потім розчинник видаляють, одержуючи бажаний продукт (20,0 г, вихід 100 %) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (ацетон-d₆, 300 МГц): 1,88 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 2,8 (br s, 1H), 6,54 (br s, 1H), 9,7 (br s, 1H).

10 Підготовчий синтез 117

Етил-4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилат

15 Розчин (Z)-4-амінопент-3-ен-2-ону (20,0 г, 0,2 моль) у безводному THF (20 мл) додають до розчину етилцаноацетату (22,6 г, 0,2 моль) та TEA (20,2 г, 0,2 моль) у безводному THF (200 мл). Реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 56 год., після чого концентрують. Утворений залишок витримують при кімнатній температурі протягом 5 год., та утворений осад відфільтровують, промивають EtOAc, та одержують вказану в заголовку сполуку (7,3 г, вихід 19,9 %). MS (m/z): 196,0 (M+H).

Підготовчий синтез 118

Етил-1-(4-фторфеніл)-4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилат

20 Суспензію етил-4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилату (5,0 г, 0,025 моль), 4-фторфенілборної кислоти (10,7 г, 0,077 моль), ацетату міді (1,33 г, 0,007 моль), піридину (6,86 мл) та молекулярного сита 4 E (5,0 г) у 1,4-діоксані (80 мл) витримують при 80°C протягом 68 год. Одержані тверді речовини відфільтровують, та фільтрат концентрують. Утворений залишок розподіляють між EtOAc (50 мл) та 2-н. розчином HCl (70 мл). Осаджену тверду речовину збирають шляхом фільтрування, та промивають EtOAc, одержуючи вказаний у заголовку продукт (1,2 г). Відфільтрований розчин в EtOAc відділяють, сушать та концентрують. Залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю петролейний простий ефір:EtOAc:MeOH (40:20:1), та одержують ще одну порцію продукту (0,12 г), (загалом 1,32 г, вихід 17,8 %). MS (m/z): 290,1 (M+H).

30 Підготовчий синтез 119

Етил-4,6-диметил-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилат

35 Суспензію етил-4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилату (7,5 г, 0,038 моль), фенілборної кислоти (14,1 г, 0,115 моль), ацетату міді (1,38 г, 0,008 моль), піридину (7,5 мл) у 1,4-діоксані (80 мл) витримують при 80°C протягом 96 год. Одержану тверду речовину відфільтровують, а фільтрат концентрують. Утворений залишок розподіляють між EtOAc (50 мл) та 2-н. розчином HCl (70 мл), осад збирають шляхом фільтрування, та промивають EtOAc, одержуючи вказаний у заголовку продукт (2,95 г). розчин в EtOAc відділяють, сушать, та концентрують. Утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю петролейний ефір:ацетон (2:1), та одержують ще одну порцію продукту (0,3 г). (3,25 г, вихід 31,2 %). MS (m/z): 272,0 (M+H).

40 Підготовчий синтез 120

Етил-5-(бромметил)-2-(4-фторфеніл)-1-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піразол-4-карбоксилат

45 До розчину етил-2-(4-фторфеніл)-1,5-диметил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піразол-4-карбоксилату (1,2 г, 4,3 ммоль) та азобісізобутиронітрилу (AIBN) (0,09 г, 0,06 ммоль) у DCM трьома порціями додають N-бромсукцинімід (NBS) (0,9 г, 4,3 ммоль) при кімнатній температурі. Одержану реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Цю суміш концентрують, та утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю петролейний ефір:EtOAc (4:1), та одержують бажаний продукт у вигляді білої твердої речовини (1,3 г, вихід 84 %). MS (m/z) 357,0 (M+H).

50 Підготовчий синтез 121

Етил-5-((1H-піразол-1-іл)метил)-2-(4-фторфеніл)-1-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піразол-4-карбоксилат

До розчину етил-5-(бромметил)-2-(4-фторфеніл)-1-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піразол-4-карбоксилату (1,3 г, 3,6 ммоль) та 1H-піразолу (0,25 г, 3,6 ммоль) у THF (50 мл) та H₂O (1 мл),

охолодженого на льодо-водяній бані, трьома порціями додають твердий КОН (0,2 г, 3,6 ммоль). Одержану реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, після чого розчинник видаляють. Утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю петролейний ефір:EtOAc (4:1), та одержують бажаний продукт (0,87 г, вихід 70 %). MS (m/z): 345,1 (M+H).

Вказані нижче сполуки одержують по суті за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 121:

Підг. синт. №	Хімічна назва	Фізичні дані MS(m/z) (M+H)
122	Етил-2-(4-фторфеніл)-1-метил-5-(морфолінометил)-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-піразол-4-карбоксилат	364,1
123	Етил-2-(4-фторфеніл)-1-метил-3-оксо-5-(піперидин-1-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-піразол-4-карбоксилат	362,1

Підготовчий синтез 124

Етил-1-(4-фторфеніл)-5-(морфолінометил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилат

Суміш етил-1-(4-фторфеніл)-5-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилату (0,275 г, 1 ммоль), NBS (0,2 г, 1,1 ммоль), AIBN (40 мг, 0,2 ммоль) у CCl₄ (20 мл) нагрівають зі зворотним холодильником протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджують, після чого додають морфолін (0,088 мл, 1 ммоль) та K₂CO₃ (0,14 г, 1 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ще 2 год. Розчинник видаляють, утворений залишок розчиняють водою (10 мл), та двічі екстрагують EtOAc (20 мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать, та концентрують. Утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю DCM:MeOH (градієнт від 100:1 до 50:1, із вмістом 0,5 % 2-н. NH₃ у MeOH), та одержують вказану в заголовку сполуку (0,17 г, вихід 47 %). MS (m/z): 361,1 (M+H).

Підготовчий синтез 125

Етил-2-(4-фторфенілкарбамоїл)-3-метилбут-2-еноат

До розчину 4-фтораніліну (2 г, 18 ммоль) у діетилізопропіліденмалонаті (10 г, 50 ммоль) додають 1Н-імідазол (0,25 г, 3,67 ммоль). Одержану реакційну суміш перемішують при 200°C в атмосфері N₂ протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджують, після чого додають силікагель. Одержану суміш завантажують у колонку із силікагелем, та елюють спочатку петролейним ефіром, а потім сумішшю петролейний ефір:EtOAc (3:1), одержуючи бажаний продукт (1,85 г, вихід 39 %). MS (m/z): 266,1 (M+H).

Підготовчий синтез 126

Етил-1-(4-фторфеніл)-4-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилат

Суміш етил-2-(4-фторфенілкарбамоїл)-3-метилбут-2-еноату (1,85 г, 6,97 ммоль) та диметилацеталю N, N-диметилформаміду (5 мл, 37,45 ммоль) перемішують при 90°C протягом 90 хв. Реакційну суміш охолоджують, після чого додають EtOAc (30 мл) та насичений розчин NH₄Cl (20 мл). Органічну фазу відділяють, сушать, та концентрують. Утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю DCM:MeOH (10:1). Фракції, які містять продукт, концентрують, та утворений залишок змішують із діетиловим ефіром, одержуючи 1,2 г жовтої твердої речовини, яку відділяють фільтруванням та викидають. Фільтрат концентрують, знову очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю DCM:MeOH (20:1), та одержують бажаний продукт (500 мг, вихід 26 %). MS (m/z): 276,1 (M+H).

Підготовчий синтез 127

Етил-2-(4-фторфеніл)-6-метил-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-карбоксилат

До суспензії 1-трифенілфосфораніліден-2-пропанону (3,18 г, 9,99 ммоль) у THF (50 мл) додають діетилкетомалонат (1,74 г, 9,99 ммоль). Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хв, одержуючи прозорий розчин. Потім цей розчин додають до розчину гідрохлориду 4-фторфенілгідазину (1,62 г, 9,96 ммоль) у суміші EtOH:H₂O (30 мл:30 мл). Одержану суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 1 год., після чого додають TEA (3 мл), та одержану суміш перемішують при нагріванні зі зворотним холодильником протягом ще 1 год. Потім її концентрують, та утворений залишок розподіляють між насиченим водним розчином NH₄Cl (30 мл) та EtOAc (30 мл). Органічну фазу відділяють, сушать та концентрують. Утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю петролейний ефір:EtOAc (3:1), та одержують бажаний продукт (1,20 г, вихід 43 %). MS (m/z): 277,1 (M+H).

Підготовчий синтез 128

1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонова кислота

До розчину метил-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксилату (10,0 г, 0,04 моль) у MeOH (150 мл) та воді (50 мл) додають LiOH (1,9 г, 0,08 моль). Одержану реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 0,5 год. Більшу частину MeOH видаляють, після чого одержану суміш підкислюють концентрованим водним розчином HCl до утворення білого твердого осаду. Цю тверду речовину збирають шляхом фільтрування, та промивають водою (5 мл), одержуючи бажаний продукт (8,7 г, вихід 93 %). MS (m/z): 234,0 (M+H).

Вказані нижче сполуки одержують по суті за методикою, описаною у Підготовчому синтезі 128:

Підг. синт. №	Хімічна назва	Фізичні дані MS(m/z) (M+H)
129	2-(4-фторфеніл)-1,5-диметил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піразол-4-карбонова кислота	251
130	2-(4-фторфеніл)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-карбонова кислота	235
131	1-(4-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонова кислота	248,1
132	1-(4-фторфеніл)-4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-карбонова кислота	
133	4,6-диметил-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбонова кислота	244,0
134 *	5-((1H-піразол-1-іл)метил)-2-(4-фторфеніл)-1-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піразол-4-карбонова кислота	
135 **	2-(4-фторфеніл)-1-метил-5-(морфолінометил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піразол-4-карбонова кислота	336,1
136	2-(4-фторфеніл)-1-метил-3-оксо-5-(піперидин-1-ілметил)-2,3-дигідро-1H-піразол-4-карбонова кислота	334,1
137	1-(4-фторфеніл)-5-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонова кислота	248,0
138	5-метил-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбонова кислота	230,1
139	1-(4-фторфеніл)-5-(морфолінометил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонова кислота	333,1
140 **	1-(4-фторфеніл)-4-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонова кислота	248,1
141	2-(4-фторфеніл)-6-метил-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-карбонова кислота	249,0

*: як основу застосовують KOH.

**: як основу застосовують NaOH.

Підготовчий синтез 142

6-метил-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбонова кислота

До розчину етилату натрію у EtOH (одержаного з натрію (0,5 г, 21,75 ммоль), розчиненого у EtOH (40 мл)) додають етил-3-оксо-3-(феніламіно)пропаноат (4 г, 19,30 ммоль) та транс-4-метокси-3-бутен-2-он (2 г, 19,98 ммоль). Реакційну суміш перемішують при нагріванні зі зворотним холодильником протягом ночі, після чого суміш концентрують. Утворений залишок розподіляють між H₂O (50 мл) та EtOAc (50 мл). Водний шар підкислюють концентрованою HCl до pH 3~4, після чого його екстрагують EtOAc. Органічні екстракти сушать, та концентрують. Утворений залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю DCM:MeOH (25:1), та одержують бажаний продукт (1,20 г, вихід 27 %). MS (m/z): 230,0 (M+H).

Підготовчий синтез 143

1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1H-піразол-4-карбонова кислота

До суміші 1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1H-піразол-4-карбальдегіду (2 г, 9,25 ммоль) у воді (100 мл) при 75°C повільно додають розчин KMnO₄ (1,5 г, 9,49 ммоль) у воді (200 мл). Після завершення додавання реакційну суміш перемішують при 75°C протягом ще 1 год. Додають твердий KOH для надання одержаному розчину лужного характеру, та одержану суміш фільтрують гарячою. До фільтрату додають EtOH (10 мл) та EtOAc (50 мл). Органічну

фазу відділяють, та викидають. Водну фазу підкислюють концентрованою HCl до pH 5, та екстрагують EtOAc (60 мл) та DCM (60 мл). Органічні фази об'єднують, сушать, та концентрують, одержуючи вказаний у заголовку продукт (1,9 г, вихід 88,46 %). MS (m/z): 233,1 (M+H).

5 Підготовчий синтез 144

Етил-3-(4-фторфеніламіно)-3-оксопропаноат

У 4-горлу круглодонну колбу місткістю 10 л завантажують DCM (5000 мл), 4-фторанілін (111 г, 1,0 моль) та TEA (166 мл, 1,2 моль). Додають краплями етилмалонілхлорид (196 г, 1,3 моль) у DCM (500 мл) в атмосфері N₂ при 0-5°C (на льодяній бані) протягом 4 год. Після завершення додавання одержану суміш перемішують протягом 30 хв при тій самій температурі. До суміші при перемішуванні додають воду (2 л) при тій самій температурі. Органічну фазу промивають насиченим NaHCO₃, насиченим водним розчином хлориду натрію, та сушать безводним Na₂SO₄. Водну фазу екстрагують EtOAc (2×1 л). Органічну фазу промивають насиченим водним розчином хлориду натрію, та сушать безводним Na₂SO₄. Фільтрують, після чого об'єднаний органічний розчинник концентрують досуха під зниженим тиском. Залишок промивають петролейним простим ефіром (1 л), одержуючи етил-3-(4-фторфеніламіно)-3-оксопропаноат (230 г, вихід неочищеного продукту 102 %) у вигляді жовтої твердої речовини. MS (m/z): 226,1 (M+H).

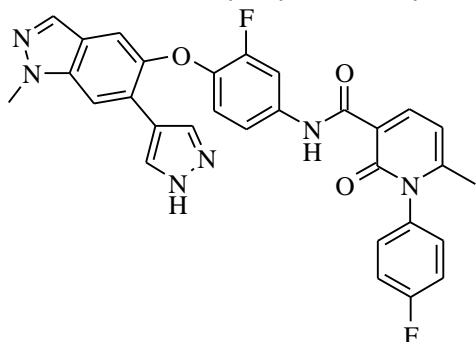
Підготовчий синтез 145

20 1-(4-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонова кислота

У 4-горлу круглодонну колбу місткістю 3 л завантажують EtOH (1500 мл), етил-3-(4-фторфеніламіно)-3-оксопропаноат (139 г, 617 ммоль), етилат натрію (65,6 г, 925 ммоль) та 4-метокси-3-бутен-2-он (103 г, 925 ммоль). Суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 3 год. Одержаний розчин охолоджують до кімнатної температури, після чого реакційну суміш концентрують під зниженим тиском для видалення EtOH. Утворений залишок розчиняють у DCM (700 мл) та 1 M HCl (1500 мл). Водну фазу екстрагують DCM (3×500 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим водним розчином хлориду натрію (1000 мл), сушать безводним Na₂SO₄, та концентрують під зниженим тиском. Утворений залишок розтирають з EtOAc (150 мл) при кімнатній температурі (10-15°C) протягом 1 год. Після фільтрування та промивання EtOAc (50 мл) одержують 1-(4-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонову кислоту у вигляді жовтої твердої речовини (85,3 г, вихід 56 %). MS (m/z): 248 (M+H).

Приклад 1

N-(3-фтор-4-(1-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід



35

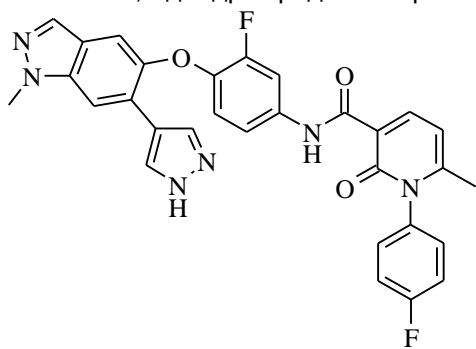
У круглодонну колбу місткістю 100 мл завантажують трет-бутил-4-(5-(4-аміно-2-фторфенокси)-1-метил-1H-індазол-6-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат (1,43 г, 3,38 ммоль), 1-(4-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонову кислоту (1,25 г, 5,07 ммоль), EDCI (1,48 г, 7,6 ммоль) та HOBt (776 мг, 5,07 ммоль), після чого DMF (15 мл, 193,99 ммоль) і потім DIPEA (1,47 мл, 8,44 ммоль). Одержану суміш витримують при перемішуванні при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш розчиняють у EtOAc (300 мл), та промивають насиченим водним розчином хлориду натрію (5×100 мл). Об'єднані водні розчини екстрагують EtOAc (1×100 мл), після чого об'єднані органічні розчини сушать Na₂SO₄, фільтрують, та концентрують досуха. Одержану тверду речовину очищають на колонці із силікагелем, елюючи DCM (A) та 10 % розчином MeOH у DCM (B), градієнт від 100 % (A) до 80 % (A):20 % (B) протягом 70 хв, та одержують трет-бутил-4-(5-(2-фтор-4-(1-(4-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамідо)фенокси)-1-метил-1H-індазол-6-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат у вигляді яскраво-жовтої твердої речовини (2,20 г, вихід 87 %). MS (m/z): 653. (M+H), 675 (M+Na).

45

У круглодонну колбу завантажують трет-бутил-4-(5-(2-фтор-4-(1-(4-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамідо)фенокси)-1-метил-1H-індазол-6-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат (1,92 г, 2,94 ммоль) та DCM (50 мл), після чого триетилсилан (1,88 мл, 11,77 ммоль) та TFA (17,8 мл, 235,35 ммоль). Одержану реакційну суміш витримують при
 5 перемішуванні при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Розчинник видаляють, розводять залишок у DCM (150 мл), та промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 (2×100 мл). Органічний розчин сушать Na_2SO_4 , та концентрують під зниженим тиском, одержуючи тверду речовину. Цю тверду речовину очищають на колонці із силікагелем, елюючи DCM (A) та 10 % розчином MeOH у DCM (B), градієнт від 100 % (A) до 75 % (A):25 % (B) протягом 70 хв,
 10 підтримуючи це співвідношення 75:25 протягом 15 хв, та одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді злегка забарвленої твердої речовини. Цю тверду речовину розчиняють у гарячому EtOH (50 мл), після чого порціями дистильовану воду (250 мл), спричиняючи осадження білої твердої речовини. Цю тверду речовину відфільтровують через фільтрувальну лійку Бюхнера, та промивають дистильованою водою (3×15 мл), сушать на повітрі та у вакуумі
 15 при 60°C протягом 15 год., одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (1,27 г, вихід 78 %). MS (m/z): 552,8 (M+H).

Приклад 2

N-(3-фтор-4-(1-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід



Круглодонну колбу місткістю 12 л споряджають введеною зверху мішалкою, термopарою, та пристроєм для барботування N_2 . Трет-бутил-4-(5-(4-аміно-2-фторфенокси)-1-метил-1H-індазол-6-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат (404 г, 954,08 ммоль) розчиняють у DMF (2 л), та завантажують у згадану колбу. Для промивання колби застосовують DMF (1 л). Додають 1-(4-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонову кислоту (259,46 г, 1,05 моль) та EDCI (228,63 г, 1,19 моль), та промивають колбу DMF (500 мл). Потім додають HOBt (189,94 г, 1,24 моль), та знову промивають колбу DMF (500 мл). Нарешті, повільно додають DIPEA (184,97 г, 1,43 моль). Потім одержаний темний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом уїкенду. У реактор із нижнім випуском місткістю 20 л завантажують деіонізовану воду (3 л) та DCM (5 л). Реакційну суміш виливають у реактор, та промивають DCM (1 л). Органічний шар відділяють, промивають деіонізованою водою (3×3 л), сушать Na_2SO_4 , фільтрують, промивають твердий осад DCM, та концентрують фільтрат. До одержаного залишку додають EtOAc (2 л), та перемішують одержаний розчин протягом 1 год. Продукт кристалізується. Суміш концентрують. Додають ще одну порцію EtOAc (2 л), та концентрують для видалення всього DCM. До залишку
 25 додають EtOAc (650 мл) та MTBE (3 л), та одержаний розчин перемішують на льодяній бані протягом 1 год. Жовтувато-коричневу суспензію фільтрують, застосовуючи поліпропіленовий фільтр. Одержаний осад промивають MTBE (2×500 мл). Світлу жовтувато-коричневу тверду речовину сушать протягом ночі у вакуум-сушильній шафі при 40°C, одержуючи неочищений продукт (553 г). Неочищений продукт очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю (50 % EtOAc (50 %):35 % DCM (35 %):н-гептан (15 %)), та одержують
 30 очищений бажаний продукт – трет-бутил-4-(5-(2-фтор-4-(1-(4-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамідо)фенокси)-1-метил-1H-індазол-6-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат (424 г, 68 %). MS (m/z): 651,0 (M-H).

Трет-бутил-4-(5-(2-фтор-4-(1-(4-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамідо)фенокси)-1-метил-1H-індазол-6-іл)-1H-піразол-1-карбоксилат (423,9 г, 649,50 ммоль) розчиняють у DCM (4,24 л). Додають розчин HCl у MeOH (5,74-н., 799,99 мл, 4,59 моль), та одержаний розчин витримують при 30°C протягом 1 год. Потім реакційну суміш нагрівають до 45°C, та додають DCM (1,5 л). Через 2 год. одержаний розчин нагрівають до 50°C, та додають DCM (2 л). Через 3 год. додають DCM (2 л), після чого розчин HCl у MeOH

(4,5-н., 721,67 мл, 3,25 моль). Через 45 хв додають DCM (1 л), розчин HCl у MeOH (4,5-н., 288,67 мл, 1,30 моль) та MeOH (1,5 л). Потім реакційний розчин нагрівають до 60°C. Через 4 год. додають MeOH (2 л), та ще через 10 хв додають DCM (1 л), після чого – розчин HCl у MeOH (4,5-н., 200 мл). Через 5 год. реакція завершується. Одержану реакційну суміш концентрують до приблизно 1/3 об'єму. Додають MeOH (2 л), та одержаний розчин концентрують до утворення густої суспензії. Знову додають MeOH (2 л), та одержану суміш концентрують до густої суспензії. Цю суспензію охолоджують до приблизно 10-15°C, після чого фільтрують. Одержану тверду речовину промивають MeOH. Потім цю тверду речовину вміщують у вакуум-сушильну шафу, та витримують при 55°C протягом 2 діб, одержуючи бажаний продукт – гідрохлорид N-(3-фтор-4-(1-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (377 г, 92,8 %). MS (m/z): 551,0 (M-H).

У круглодонну колбу місткістю 22 л, споряджену механічною мішалкою, завантажують в атмосфері азоту гідрохлорид N-(3-фтор-4-(1-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (367 г, 0,62 моль), після чого завантажують DCM (7,34 л) та воду (7,34 л). Додають Na₂CO₃ (181,6 г, 1,71 моль), та одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хв. Вимірюють рН, та доводять його до приблизно 9,4. Суміш фільтрують через поліпропілен. Одержану тверду речовину збирають, та завантажують у круглодонну колбу місткістю 5 л. Додають 20 % розчин води в MeOH (2,6 л), та одержану суспензію перемішують протягом 30 хв. Суспензію фільтрують, та одержану тверду речовину промивають 20 % розчином води в MeOH (600 мл). Тверду речовину витримують у вакуум-сушильній шафі при 35°C протягом ночі. Перше зважування дає результат 394 г (теоретичний вихід 324,8 г, реальний вихід приблизно 121 % (мас.)). TGA (термогравіметричний аналіз) та DSC (диференціальна сканувальна калориметрія) показують вміст приблизно 17 % (мас.) вільної води та втрату 10-11 % (мас.) летких речовин при плавленні. Цю тверду речовину сушать при 55°C у вакуум-сушильній шафі з продуванням N₂ протягом 3,5 год. (354,7 г, реальний вихід приблизно 109 % (мас.)), ЯМР посвідчує присутність приблизно 9,3 % (мас.) DCM). За даними TGA/DSC вільна вода відсутня. Цей продукт передають на подрібнення.

Струменевий млин (Aljet™ 0101) у рукавичному боксі змонтований всередині вхідного кожуха та підключений до лінії подачі азоту та збірника місткістю 100 фунтів (45 кг). У млин введене вхідне ежекторне сопло, відрегульоване на максимальну швидкість подавання та максимальний потік азоту. Показники тиску становлять 90 фунтів на кв. дюйм (620 кПа) на ежекторному соплі та 85 фунтів на кв. дюйм (586 кПа) на обох робочих соплах. Вихідний матеріал (353,4 г) повільно подають у млин, в разі необхідності припиняючи подавання для випорожнювання приймального патрубку. Загальна тривалість подрібнення становить 22 хв 25 с. Обчислена швидкість подавання становить 15,8 г/хв (353,4 г, поділені на 22,42 хв). Одержують подрібнений матеріал (335,7 г, 95 %), втрати становлять 17,7 г. Гранулометричний аналіз дає значення d₉₀ подрібненого матеріалу 4,6 мкм.

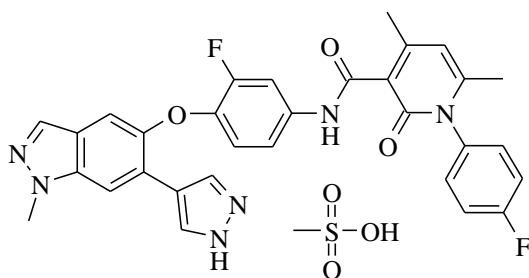
TGA/DSC показує присутність приблизно 11,4 % (мас.) летких речовин при плавленні, а ЯМР (DMSO) показує присутність приблизно 9,3 % (мас.) DCM. ¹H ЯМР (DMSO) δ 12,94 (br s, 1 H), 11,88 (s, 1H), 8,44 (d, J=7,47 Гц, 1H), 8,12 (br s, 1H), 8,00 (br s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,94 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,91 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,47-7,37 (m, 5 H), 6,82 (t, J=9,26 Гц, J=8,82 Гц, 1H), 6,65 (d, J=7,49 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). LC/MS: (M+H) 553,1.

Одержання безводної кристалічної форми

У флаконі місткістю 20 мл до 10 мл EtOH додають 120 мг вищезгаданої сполуки. Нагрівають пробу до 70°C при перемішуванні. Спочатку тверда речовина починає розчинятися, а потім утворюється суспензія, а згодом білий осад. Охолоджують пробу до кімнатної температури при перемішуванні. Відбирають невелику кількість суспензії за допомогою піпетки та залишають для висушування на повітрі. Цей матеріал має високий ступінь кристалічності та ідентифікований методом TGA як етанольний сольват. До залишку суспензії додають 10 мл гептану, і нагрівають до кипіння. Температура суспензії за даними вимірювання дорівнює 70,8°C доти, доки об'єм суспензії не зменшиться до 10 мл. Як тільки температура починає зростати, нагрівання припиняють, і суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Тверду речовину відділяють фільтруванням під вакуумом, і сушать у вакуумній шафі при 45°C протягом 3 год.; вихід продукту становить 77 %. Кристалічна форма характеризується втратою маси 0,17 % при TGA в діапазоні 25-238°C. Початок плавлення форми при 247,8°C.

Приклад 3

Метансульфонат N-(3-фтор-4-(1-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси) феніл)-1-(4-фторфеніл)-4, 6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду



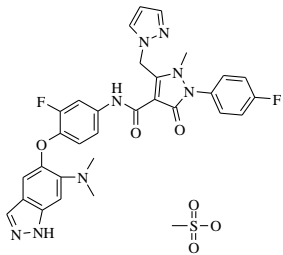
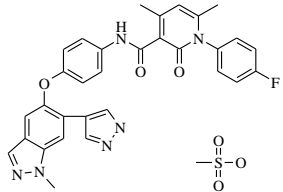
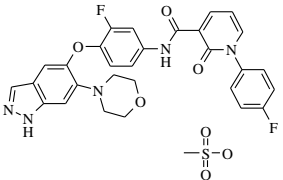
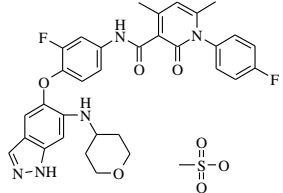
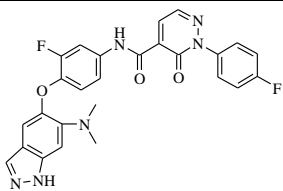
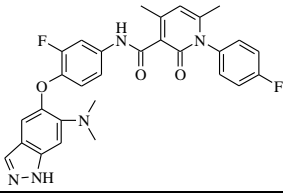
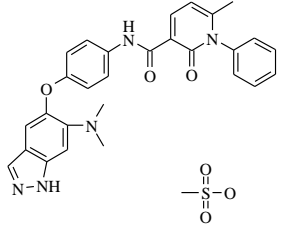
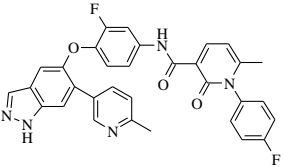
До розчину 3-фтор-4-(1-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)аніліну (300 мг, 927,8 мкмоль) та 1-(4-фторфеніл)-4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (300 мг, 1,15 ммоль) у DMF (5 мл) додають HOBt (130 мг, 0,962 ммоль), EDCI (180 мг, 0,939 ммоль) та N-метилморфолін (0,5 мл). Одержану реакційну суміш перемішують при 60°C протягом ночі, після чого її розподіляють між EtOAc (50 мл) та насиченим водним розчином NH₄Cl (30 мл). Органічну фазу відділяють, сушать, та концентрують. Залишок розтирають з EtOAc (5 мл), та утворену тверду речовину збирають шляхом фільтрування, одержуючи бажаний продукт – N-(3-фтор-4-(1-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід (230 мг, вихід 43,7 %). MS (m/z): 567,2 (M+H).

До розчину N-(3-фтор-4-(1-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (230 мг, 0,406 ммоль) у ацетоні (10 мл) додають MeSO₃H (39 мг, 0,406 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 0,5 год., після чого її концентрують. Залишок промивають діетиловим ефіром, та сушать, одержуючи метансульфонат N-(3-фтор-4-(1-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (250 мг, вихід 92,9 %). MS (m/z): 567,2 (M+H).

Перелічені нижче сполуки одержують по суті за методикою Прикладу 3, за винятком того, що у окремих випадках утворюється вільна основа, а не сіль:

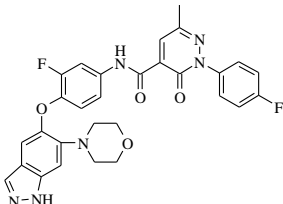
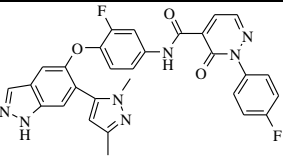
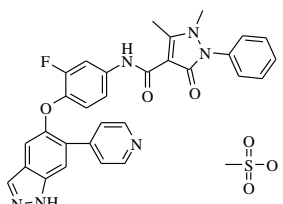
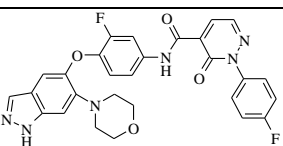
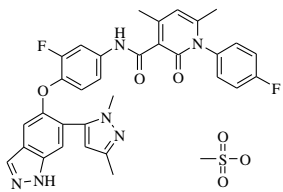
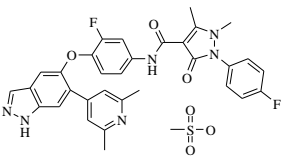
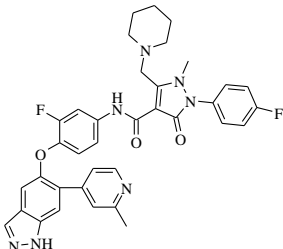
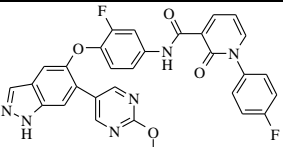
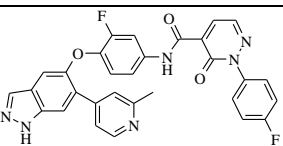
Прикл. №	Хімічна назва	Структура	Фізичні дані MS(m/z) (M+H)
4	метансульфонат 1-(4-фторфеніл)-6-метил-N-(4-(1-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду		535,2
5	метансульфонат N-(3-фтор-4-(1-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-6-метил-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду		535,1
6	метансульфонат N-(3-фтор-4-(1-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-4,6-диметил-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду		549,1
7	метансульфонат N-(3-фтор-4-(1-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-2-(4-фторфеніл)-1,5-диметил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піразол-4-карбоксаміду		556,2

Прикл. №	Хімічна назва	Структура	Фізичні дані MS(m/z) (M+H)
8	метансульфонат N-(3-фтор-4-(1-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-2-(4-фторфеніл)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-карбоксаміду		540,2
9	метансульфонат N-(3-фтор-4-(1-метил-6-(2-метилпіридин-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду		578,1
10	метансульфонат 6-метил-N-(4-(1-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду		517,2
11	5-((1H-піразол-1-іл)метил)-N-(3-фтор-4-(6-морфоліно-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-2-(4-фторфеніл)-1-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піразол-4-карбоксамід		627,2
12	N-(3-фтор-4-(6-морфоліно-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід		558,1
13	метансульфонат N-(4-(6-(диметиламіно)-1H-індазол-5-ілокси)-3-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду		498,2
14	метансульфонат N-(3-фтор-4-(1-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-5-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду		553,1
15	N-(3-фтор-4-(6-(піридин-3-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід		550,2

Прикл. №	Хімічна назва	Структура	Фізичні дані MS(m/z) (M+H)
16	метансульфонат 5-((1H-піразол-1-іл)метил)-N-(4-(6-(диметиламіно)-1H-індазол-5-ілокси)-3-фторфеніл)-2-(4-фторфеніл)-1-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піразол-4-карбоксаміду		585,1
17	метансульфонат 1-(4-фторфеніл)-4,6-диметил-N-(4-(1-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду		549,2
18	метансульфонат N-(3-фтор-4-(6-морфоліно-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду		544,2
19	метансульфонат N-(3-фтор-4-(6-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду		586,1
20	N-(4-(6-(диметиламіно)-1H-індазол-5-ілокси)-3-фторфеніл)-2-(4-фторфеніл)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-карбоксамід		503,1
21	N-(4-(6-(диметиламіно)-1H-індазол-5-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід		530,2
22	метансульфонат N-(4-(6-(диметиламіно)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-6-метил-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду		480,2
23	N-(3-фтор-4-(6-(6-метилпіридин-3-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід		564,1

Прикл. №	Хімічна назва	Структура	Фізичні дані MS(m/z) (M+H)
24	метансульфонат 4,6-диметил-N-(4-(1-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду		531,2
25	метансульфонат N-(3-фтор-4-(1-метил-6-(піридин-3-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-2-(4-фторфеніл)-1,5-диметил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піразол-4-карбоксаміду		567,1
26	N-(3-фтор-4-(6-морфоліно-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід		544,1
27	метансульфонат 5-метил-N-(4-(1-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду		517,1
28	метансульфонат N-(3-фтор-4-(6-морфоліно-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-2-(4-фторфеніл)-1-метил-5-(морфолінометил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піразол-4-карбоксаміду		646,2
29	N-(3-фтор-4-(6-(піридин-3-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід		535,5
30	N-(3-фтор-4-(6-(піридин-3-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-2-(4-фторфеніл)-1-метил-5-(морфолінометил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піразол-4-карбоксамід		638,2
31	метансульфонат N-(3-фтор-4-(6-(піридин-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-2-(4-фторфеніл)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-карбоксаміду		537,1

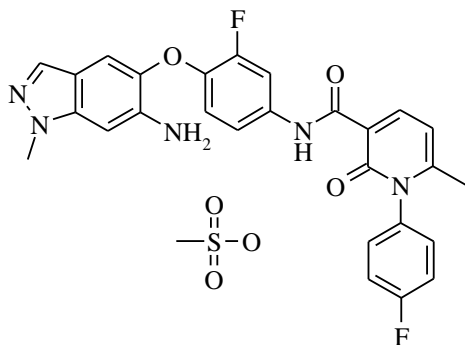
Прикл. №	Хімічна назва	Структура	Фізичні дані MS(m/z) (M+H)
32	метансульфонат N-(3-фтор-4-(6-(піридин-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-2-(4-фторфеніл)-1,5-диметил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піразол-4-карбоксаміду		553,2
33	метансульфонат N-(3-фтор-4-(6-(піридин-3-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-2-(4-фторфеніл)-1,5-диметил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піразол-4-карбоксаміду		553,1
34	метансульфонат N-(4-(6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)-3-фторфеніл)-2-(4-фторфеніл)-6-метил-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-карбоксаміду		540,1
35	N-(4-(6-(диметиламіно)-1H-індазол-5-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід		516,2
36	N-(3-фтор-4-(6-морфоліно-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-5-(морфолінометил)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід		643,2
37	метансульфонат N-(3-фтор-4-(6-морфоліно-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-4-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду		558,1
38	метансульфонат N-(3-фтор-4-(6-(6-метилпіридин-3-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду		578,1

Прикл. №	Хімічна назва	Структура	Фізичні дані MS(m/z) (M+H)
39	N-(3-фтор-4-(6-морфоліно-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-2-(4-фторфеніл)-6-метил-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-карбоксамід		559,2
40	N-(4-(6-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)-1H-індазол-5-ілокси)-3-фторфеніл)-2-(4-фторфеніл)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-карбоксамід		554,2
41	метансульфонат N-(3-фтор-4-(6-(піридин-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1H-піразол-4-карбоксаміду		535,2
42	N-(3-фтор-4-(6-морфоліно-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-2-(4-фторфеніл)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-карбоксамід		545,1
43	метансульфонат N-(4-(6-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)-1H-індазол-5-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду		581,1
44	метансульфонат N-(4-(6-(2,6-диметилпіридин-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)-3-фторфеніл)-2-(4-фторфеніл)-1,5-диметил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-піразол-4-карбоксаміду		581,2
45	N-(3-фтор-4-(6-(2-метилпіридин-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-2-(4-фторфеніл)-1-метил-3-оксо-5-(піперидин-1-ілметил)-2,3-дигідро-1H-піразол-4-карбоксамід		650,1
46	N-(3-фтор-4-(6-(2-метоксипіримідин-5-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід		567,2
47	N-(3-фтор-4-(6-(2-метилпіридин-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-2-(4-фторфеніл)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-карбоксамід		551,2

Приклад 48

Метансульфонат N-(4-(6-аміно-1-метил-1H-індазол-5-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-

6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду



У флакон із нагвинчуваною кришкою місткістю 10 мл завантажують 5-(4-аміно-2-фторфенокси)-N-бензгідріл-1-метил-1H-індазол-6-амін (91 мг, 208 мкмоль), 1-(4-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонову кислоту (66,7 мг, 269,78 мкмоль), EDCI (90,9 мг, 466,9 мкмоль) та HOBt (47,7 мг, 311,3 мкмоль), після чого завантажують DMF (2 мл, 25,9 ммоль). До одержаної суміші додають DIPEA (90,5 мкл, 518,8 мкмоль), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 12 год. Знову додають EDCI (50 мг), HOBt (25 мг), DIPEA (0,02 мл) та 1-(4-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонову кислоту (40 мг), та одержану суміш перемішують протягом ще 24 год. Реакційну суміш розводять EtOAc (100 мл), та промивають насиченим водним розчином хлориду натрію (3×25 мл). Об'єднані водні розчини екстрагують EtOAc (1×25 мл). Об'єднані органічні розчини сушать Na₂SO₄, фільтрують, та концентрують досуха. Утворений залишок очищають на колонці із силікагелем, елюючи DCM (A) та 10 % розчином MeOH у DCM (B), градієнт від 100 % (A) до 90 % (A):10 % (B) протягом 60 хв, та одержують бажаний продукт у вигляді прозорого воскоподібного матеріалу (114 мг, вихід 82 %). MS (m/z) 667,8 (M+H).

У круглодонну колбу місткістю 25 мл завантажують N-(4-(6-(бензгідриламіно)-1-метил-1H-індазол-5-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід (100 мг, 149,7 мкмоль) та DCM (15 мл, 15,6 ммоль), після чого додають триетилсилан (0,3 мл, 1,8 ммоль) та TFA (2 мл, 26,9 ммоль). Одержану реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 год. Розчинник видаляють, після чого утворений залишок розчиняють у DCM (50 мл), та промивають насиченим розчином NaHCO₃ (1×25 мл). Водний шар екстрагують DCM (1×25 мл), та об'єднані органічні розчини сушать Na₂SO₄, фільтрують, та концентрують. Залишок очищають на колонці із силікагелем, елюючи DCM (A) та 10 % розчином MeOH у DCM (B), градієнт від 100 % (A) до 80 % (A):20 % (B) протягом 50 хв, витримують співвідношення 80:20 протягом 5 хв, після чого змінюють градієнт до 70 % (A):30 % (B) протягом 5 хв, та одержують бажаний продукт у вигляді білої твердої речовини (67 мг, вихід 90 %). MS (m/z): 501,8 (M+H).

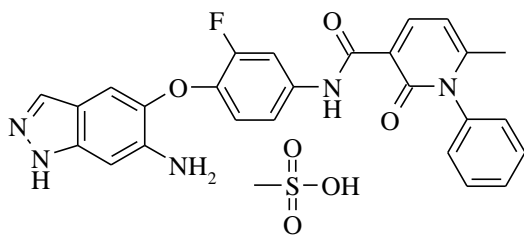
У круглодонну колбу завантажують N-(4-(6-аміно-1-метил-1H-індазол-5-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід (47,5 мг, 94,7 мкмоль) у DCM (2 мл, 31,2 ммоль) та MeOH (2 мл, 49,4 ммоль). Додають MeSO₃H (6,2 мкл, 94,7 мкмоль) у MeOH. Одержаний розчин концентрують, одержуючи світло-жовту тверду речовину (54 мг, вихід 96 %). MS (m/z): 501,8 (M+H).

Вказану нижче сполуку одержують по суті за методикою Прикладу 48:

Прикл. №	Хімічна назва	Структура	Фізичні дані MS(m/z) (M+H)
49	метансульфонат N-(4-(6-аміно-1-метил-1H-індазол-5-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду		487,8

Приклад 50

Метансульфонат N-(4-(6-аміно-1H-індазол-5-ілокси)-3-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду



До розчину трет-бутил-5-(4-аміно-2-фторфенокси)-1H-індазол-6-ілкарбамату (170 мг, 474 мкмоль) та 6-метил-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (120 мг, 0,52 ммоль) у DMF (5 мл) додають HOBt (60 мг, 0,44 ммоль), EDCI (90 мг, 0,47 ммоль) та N-метилморфолін (0,5 мл). Реакційну суміш перемішують при 60°C протягом ночі, після чого її розподіляють між EtOAc (50 мл) та насиченим водним розчином NH₄Cl (30 мл). Органічну фазу відділяють, сушать, та концентрують, залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю петролейний ефір:EtOAc (1:1), та одержують бажаний продукт (65 мг, вихід 24,1 %) MS (m/z): 570,2 [M+H].

До розчину трет-бутил-5-(2-фтор-4-(6-метил-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамідо)фенокси)-1H-індазол-6-ілкарбамату (65 мг, 0,114 ммоль) у DCM (10 мл) додають TFA (1 мл, 13,5 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, після чого її концентрують. Утворений залишок розподіляють між насиченим водним розчином NaHCO₃ (30 мл) та DCM (50 мл), органічну фазу відділяють, сушать, та концентрують. Залишок очищають хроматографією на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю DCM:MeOH (20:1), та одержують бажаний продукт (35 мг, вихід 65,3 %). MS (m/z): 470,1 (M+H).

До розчину N-(4-(6-аміно-1H-індазол-5-ілокси)-3-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (35 мг, 74,6 мкмоль) у ацетоні (10 мл) додають MeSO₃H (7,16 мг, 74,6 мкмоль). Одержану реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 0,5 год., після чого її концентрують. Залишок промивають діетиловим ефіром, та сушать, одержуючи метансульфонат N-(4-(6-аміно-1H-індазол-5-ілокси)-3-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду (39 мг, вихід 92,5 %). MS (m/z): 470,1 (M+H).

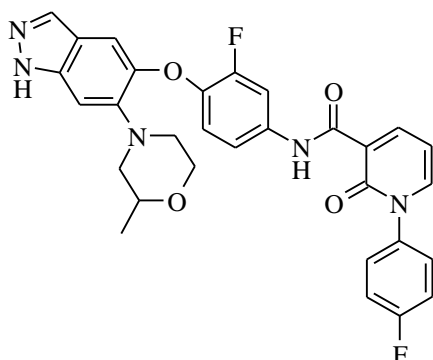
Перелічені нижче сполуки одержують по суті за методикою Прикладу 50:

Прикл. №	Хімічна назва	Структура	Фізичні дані MS(m/z)(M+H)
51	N-(4-(6-аміно-1H-індазол-5-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід		474,1
52	метансульфонат N-(4-(6-аміно-1H-індазол-5-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду		502,2
53	N-(4-(6-аміно-1H-індазол-5-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід		488,1
54	N-(4-(6-(6-амінопіридин-3-іл)-1H-індазол-5-ілокси)-3-фторфеніл)-2-(4-фторфеніл)-3-оксо-2,3-дигідропіридазин-4-карбоксамід		552,1

25

Приклад 55

N-(3-фтор-4-(6-(2-метилморфоліно)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід



У флакон із нагвинчуваною кришкою місткістю 10 мл завантажують 3-фтор-4-(6-(2-метилморфоліно)-2-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-2H-індазол-5-ілокси)анілін (44 мг, 103,17 мкмоль), 1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонову кислоту (42 мг, 0,18 ммоль), EDCI (45,177 мг, 232,13 мкмоль), НОВТ (23,699 мг, 154,75 мкмоль), після чого завантажують DMF (5 мл, 64,66 ммоль) та DIPEA (44,980 мкл, 257,92 мкмоль). Одержану реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розчиняють у EtOAc (50 мл), та промивають насиченим водним розчином хлориду натрію (5×25 мл). Органічний шар сушать Na_2SO_4 , фільтрують, та концентрують досуха. Утворений залишок очищають на колонці із силікагелем, елюючи гексаном (A) та EtOAc (B), градієнт від 80 %(A):20 %(B) до 30 %(A):70 %(B) протягом 40 хв, витримують співвідношення 30:70 протягом 15 хв, та одержують бажаний продукт – N-(3-фтор-4-(6-(2-метилморфоліно)-2-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-2H-індазол-5-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід у вигляді жовтої твердої речовини (70 мг, вихід 99 %). MS (m/z): 641,8 (M+H).

У круглодонну колбу завантажують N-(3-фтор-4-(6-(2-метилморфоліно)-2-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-2H-індазол-5-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід (66 мг, 102,86 мкмоль) та MeOH (5 мл, 123,54 ммоль). До одержаної суміші додають MeSO_3H (20,229 мкл, 308,57 мкмоль), та витримують реакційну суміш при 40°C протягом 6 год. Реакційну суміш концентрують, та розчиняють у DCM (100 мл). Одержаний розчин промивають сумішшю насиченого водного розчину хлориду натрію (20 мл) та насиченого водного розчину бікарбонату натрію (1×20 мл). Органічний розчин екстрагують DCM (1×25 мл), та сушать Na_2SO_4 , фільтрують, та концентрують. Залишок очищають на колонці із силікагелем, елюючи DCM (A) та 10 % розчином MeOH у DCM (B), градієнт від 100 % (A) до 70 %(A):30 %(B) протягом 60 хв, та одержують бажаний продукт у вигляді світло-жовтої твердої речовини (40 мг, вихід 62 %). MS (m/z): 557,8 (M+H).

Перелічені нижче сполуки одержують по суті за методикою Прикладу 55:

Прикл. №	Хімічна назва	Структура	Фізичні дані MS(m/z) (M+H)
56	(R)-N-(3-фтор-4-(6-(2-метилморфоліно)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід		558,2
57	(R)-N-(3-фтор-4-(6-(2-метилморфоліно)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід		572,2
58	N-(4-(6-циклопропіл-1H-індазол-5-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід		499

Прикл. №	Хімічна назва	Структура	Фізичні дані MS(m/z) (M+H)
59	N-(4-(6-циклопропіл-1H-індазол-5-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід		512,8
60	N-(4-(6-((2S, 6R)-2,6-диметилморфоліно)-1H-індазол-5-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід		572,2
61	N-(4-(6-(2,2-диметилморфоліно)-1H-індазол-5-ілокси)-3-фторфеніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід		572,2
62	N-(3-фтор-4-(6-морфоліно-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід		571,8
63	N-(3-фтор-4-(6-(4-(метилсульфоніл)феніл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід		613,1
64 *	метансульфонат N-(3-фтор-4-(6-фтор-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксаміду		491,2
65	5-(2-фтор-4-(1-(4-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамідо)фенокси)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-1H-індазол-6-карбоксамід		600,2

*: Метансульфонат одержують по суті за методикою стадії одержання солі у Прикладі 3.

Описані нижче випробування свідчать, що деякі сполуки за цим винаходом ефективно інгібують фосфорилювання c-Met у клітинах, ефективно інгібують c-Met in vivo, та виявляють дозозалежну протипухлинну активність у певних моделях ксенотрансплантатів.

5 Експресія та очищення протеїну c-Met

Домен кінази (KD) людського c-Met (від Gly 966 до Ser 1390, NCBI NM_000245) клонують у вектор pFastBac[®] HT (Invitrogen, Carlsbad, CA). Конструкт KD His-c-Met транспортують у ДНК Baculovirus, застосовуючи систему Bac-to-Bac[®] system (Invitrogen). Клітини SF9 інфікують рекомбінантним бакуловірусом. Інфіковані клітини відділяють центрифугуванням, осаджені клітини збирають та зберігають при -80°C. Клітини піддають лізису в буфері A (40 mM трис(гідроксиметил)аміноамінометан (Tris), pH 7,5, 500 mM NaCl, 20 % гліцерину та 10 mM імідазолу). Лізати клітин гомогенізують та центрифугують. Надосадові рідини інкубують із нікель-нітрилтрифтороцтовою (Ni-NTA) смолою, та завантажують у колонку. Протеїни елюють буфером B (буфер A плюс 0,3 M імідазолу), фракції, які містять c-Met, об'єднують, завантажують у колонку Superdex[®]200 (Amersham Bioscience, Piscataway, NJ), та елюють буфером C (40 mM Tris, pH 7,5, 250 mM NaCl та 10 % гліцерину).

Твердофазний імуноферментний аналіз (ELISA) із застосуванням стимульованого HGF Met

(pY1349) на основі клітин NCI-H460

Клітини NCI-H460 (одержані від ATCC) культивують у середовищі RPMI 1640 (Invitrogen), доповненому 10 % сироватки плоду корови (FBS), та висівають (до досягнення 70 % злиття) на 96-лункові плоскодонні планшети в кількості 20000 клітин на лунку в об'ємі 80 мкл. Потім клітини інкубують протягом ночі в клітинному інкубаторі (5 % CO₂, відносна вологість (RH) 95 % та 37°C), та дозволяють прикріпитися до планшета. Наступного ранку клітини промивають двома об'ємами відновленого сироваткового середовища (RSM) (середовище RPMI 1640, доповнене 0,5 % FBS). Після видалення останньої порції промивної рідини у кожен лунку клітинного планшета додають 80 мкл RSM. Планшети інкубують протягом 2,5 год. у клітинному інкубаторі, після чого додають випробовувані сполуки. Сполуки-інгібітори спочатку солюбілізують в концентрації 10 mM у 100 % DMSO, після чого розводять до 100 мкМ 2 % розчином DMSO в RSM. Потім виготовляють послідовні розведення сполук (1:3) в діапазоні концентрацій від 100 мкМ до 0,005 мкМ. Дозування лунок виконують шляхом додавання 20 мкл вихідного розчину сполуки з розрахунком на забезпечення кінцевої концентрації DMSO 0,4 % та діапазону кінцевої концентрації сполуки від 20 мкМ до 0,001 мкМ. Після дозування сполук клітинні планшети обережно збовтують для перемішування, а потім витримують для інкубування протягом 30 хв у клітинному інкубаторі. Після завершення дозування клітини стимулюють шляхом додання у кожен лунку 20 мкл фактора росту гепатоцитів (HGF) у кінцевій концентрації 100 нг/мл в RSM (стимулюють усі лунки, за винятком лунок MIN, у лунки MIN додають 20 мкл RSM). Після 10 хв інкубування у клітинному інкубаторі видаляють із лунок планшетів рідину, і клітини лізують шляхом додання 50 мкл охолодженого льодом 1X лізисного буфера Meso Scale Discovery® (MSD, Гейтерсберг, Мериленд) (150 mM NaCl, 20 mM Tris, pH 7,5, 1 mM EDTA, 1 mM етиленглікольтетраоцтова кислота та 1 % TRITON® X-100), доповненого інгібіторами фосфатази I, фосфатази II та протеази (Sigma, Сент-Луїс, Міссурі). Після лізису при кімнатній температурі протягом 30 хв лізати переносять на блокований BSA (у концентрації 30 мг/мл Block A в промивному буфері 1X Tris) у 96-лунковий 4-точковий планшет PhosphoMet MSD® Multi-Spot, та фіксують на цьому планшеті, після чого промивають один раз промивним буфером Tris. Після 2 год. фіксації (при кімнатній температурі) лізати видаляють із планшета MSD®, і планшет промивають промивним буфером 1X Tris. Після промокання додають у лунки планшета MSD® 25 мкл 5 нМ антитіла Sulfo-Tag Anti-Total Met (детектувальне антитіло, MSD®, розчин виготовлений у промивному буфері 1X Tris, доповненому 10 мг/мл BSA та 0,1 % Blocker D-R (MSD®)). Після 1 год. фіксації (при кімнатній температурі) лунки планшета MSD® промивають промивним буфером 1X Tris, а потім додають 150 мкл буфера 1X Read Buffer T (з поверхнево-активною речовиною, MSD®). Одразу ж після додання Read Buffer планшети аналізують із застосуванням планшетного сканера SECTOR 6000 MSD® Imager. Відносні значення IC₅₀ визначають із застосуванням одиниць активності MSD шляхом обчислення відсотка інгібування відносно контрольних проб "MIN" та "MAX" на планшеті з подальшою апроксимацією значень відсотка інгібування та 10-точкової кривої доза-реакція чотирипараметровим логістичним рівнянням. Мінімальне значущє відношення (MSR) для цього випробування становить 2,06. Для всіх сполук, взятих за приклади, значення IC₅₀ становлять менше ніж 0,2 мкМ. Наприклад, середнє (n=6) значення IC₅₀ (концентрація, що відповідає 50 % інгібуванню) сполуки за Прикладом 1 у цьому випробуванні становить 0,0352 мкМ, що вказує на ефективне інгібування фосфорилювання c-Met у клітинах.

Випробування цільового інгібування c-Met in vivo

Клітини S114 (одержані за ліцензією від PHS, надлишково експресують як людський HGF, так і людський c-Met) вирощують у ростовому середовищі (модифіковане за методом Дульбекко середовище Ігла), доповненому 10 % сироватки плоду корови. Клітини збирають, та промивають двічі сольовим розчином із фосфатним буфером. 2×10⁶ клітин змішують з рівним об'ємом матриці BD Matrigel™ (BD Bioscience, Франклін, Нью-Джерсі), і впорскують підшкірно у стегно безволосих мишей (атимічних безволосих, одержаних від Harlan, Індіанополіс, Індіана). На восьмий день після імплантації тваринам вводять шляхом згодовування досліджувані сполуки (у формі композиції в 10 % суміші аравійської камеді або 1 % карбоксиметилцелюлози/0,5 % лаурилсульфату натрію/0,05 % протиспіновального агента у вигляді суспензії) у дозі 50 мг/кг. Тварин умертвляють через 2 год. після дозування, пухлини виділяють та зберігають у замороженому вигляді до використання.

Заморожені пухлини подрібнюють, застосовуючи ступку для розтирання. Подрібнені в порошок тканини переносять у пробірку, яка містить гранули Lysing Matrix D (MP Biomedicals, Ніїїї, Огайо) та 600 мкл лізисного буфера (буфер RIPA, який містить 50 mM Tris-HCl, pH 7,4, 150 mM NaCl, 1 % NP-40, 0,5 % деоксихолату натрію, 0,1 % SDS, постачається фірмою Boston Bioproducts). Для руйнування тканини та лізису клітин застосовують FastPrep® Cell Disrupter (MP

Biomedicals). Лізати фільтрують через голку 20 калібру, та переносять у чисті пробірки. Визначають концентрацію протеїну методом Бредфорда (Bradford).

Лізати пухлин вносять у планшети MSD[®] для ELISA фосфор-Met, і визначають рівень фосфор-с-Met, застосовуючи ту саму методику, що для ELISA на основі клітин H460. Для всіх сполук, взятих за приклади, значення інгібування S114 in vivo при дозі 50 мг/кг становлять 50 % або перевищують це значення. Наприклад, сполука за Прикладом 1 є ефективним інгібітором фосфорилювання с-Met зі значенням ED₅₀ (дози, яка спричиняє 50 % інгібування у пухлині) 2,9 мг/кг, що свідчить про високу ефективність інгібування с-Met in vivo.

Моделі ксенотрансплантатів пухлин

Клітини людської гліобластоми U87MG, клітини людського раку шлунка MKN45, клітини людського недрібноклітинного раку легенів H441 та клітини людської ниркової карциноми Caki-1 вирощують у культурі, збирають та вприскують підшкірно у задні стегна атимічних безволосих мишей. Виготовляють композиції досліджуваних сполук у відповідних носіях, і вводять тваринам шляхом згодовування після стабілізації пухлин (через 7-21 день після імплантації). Реакцію пухлин визначають шляхом вимірювання об'єму пухлини, яке виконується двічі на тиждень протягом курсу лікування. Зменшення об'єму пухлин (% інгібування росту) обчислюють шляхом порівняння даних для дослідних груп із даними для контрольних груп тварин, які одержували носій. Як загальну характеристику токсичності застосовують масу тіла. Сполука за Прикладом 1 виявляє у цих моделях високу дозозалежну протипухлинну ефективність. Наприклад, при введенні доз 1,3 мг/кг (перорально (PO), двічі на добу (BID) ×35), сполука за Прикладом 1 здатна спричинити інгібування росту пухлин U87MG на 59 %. При дозі 4 мг/кг (перорально, двічі на добу ×35), досягається інгібування росту на 82 %. При дозі 12 мг/кг (перорально, двічі на добу ×35) інгібування росту досягає 92 %.

Пухлини та моделі ксенотрансплантатів, пов'язані з с-Met

Надлишкова експресія с-Met є загальною рисою численних людських пухлин, в тому числі пухлин легенів, молочної залози, раку товстої та прямої кишки, шлунка, нирок, підшлункової залози, голови та шиї (1, 2). Мутації у домені кінази, що активують с-Met, належать до причин кількох пухлин, таких як спадковий папілярний нирковоклітинний рак, дитячий печінковоклітинний рак та рак шлунка (3-7). Інгібітори с-Met виробництва Pfizer виявили протипухлинну активність відносно ксенотрансплантатів численних людських пухлин, в тому числі U87MG, GTL16, H441, Caki-1 та PC3 (8).

1. Christinsen J.G., Burrows J., and Salgia R. Cancer Letters 225: 1-26, 2005.

2. Birchmeier C., Birchmeier W., Gherardi E., and Vande Woude GF. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 4: 915-925, 2003.

3. Di Renzo MF., Olivero M., Martone T. Et al. Oncogene 19: 1547-1555, 2000.

4. Lee J.H., Han S.U., Cho H. et al. Oncogene 19: 4947-4953, 2000.

5. Ma P.C., Kijima T., Maulik G. et al. Cancer Res. 63 : 6272-6281, 2003.

6. Park W.S., Dong S.M., Kim S.Y. et al. Cancer Res. 59 : 307-310, 1999.

7. Schmidt L., Duh F.M., Chen F., et al. Nat. Genet. 16: 68-73, 1997.

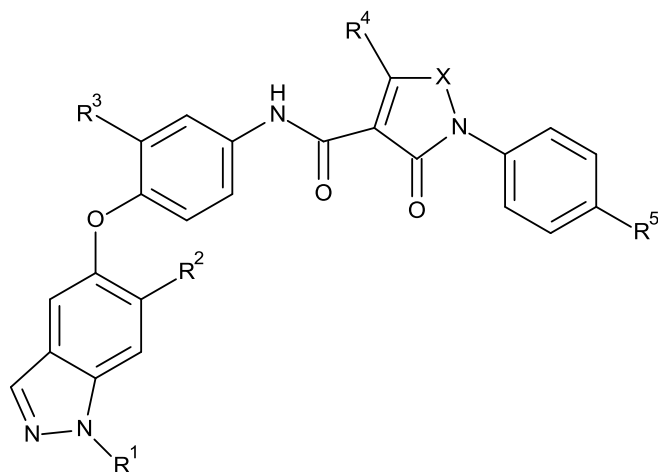
8. Zou H.Y., Li Qihua, Lee J.H., et al. Cancer Res. 67: 4408-4417, 2007.

Сполуки за цим винаходом переважно вводять до складу фармацевтичних композицій, які вводяться в організм пацієнта різноманітними шляхами. Більша перевага віддається композиціям для перорального застосування. Такі фармацевтичні композиції та способи їх виготовлення добре відомі в галузі. Дивись, наприклад, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, A. Gennaro, et al., eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995.

Сполуки формули I, як правило, ефективні в широкому діапазоні доз. Наприклад, сумарні добові дози, як правило, лежать у межах від приблизно 1 мг до приблизно 200 мг, перевага віддається сумарним добовим дозам від 1 мг до 150 мг, а більша перевага – сумарним добовим дозам від 1 мг до 50 мг. У деяких випадках цілком достатніми можуть бути рівні дозування, нижчі від вищезгаданих, в той час як за інших обставин можуть застосовуватися ще вищі дози. Вказаний вище діапазон дозування жодним чином не призначений для обмеження обсягу винаходу. Мається на увазі, що конкретна кількість застосовуваної сполуки визначається лікарем-куратором з урахуванням відповідних обставин, в тому числі захворювання, яке підлягає лікуванню, обраного шляху введення, конкретної застосовуваної сполуки або сполук, віку, маси тіла та індивідуальної реакції пацієнта та тяжкості симптомів захворювання пацієнта.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули:



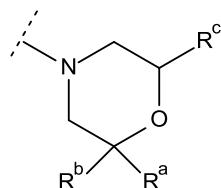
5

де:

R^1 - H або метил;

R^2 - аміногрупа, диметиламіногрупа, фтор, циклопропіл, піридил, факультативно заміщений амінозамісником або 1-2 метильними замісниками, піразоліл, факультативно заміщений двома метильними замісниками, 2-метоксипіримідин-5-іл, 4-метилсульфонілфеніл, тетрагідро-2H-піран-4-іламіногрупа, (тетрагідро-2H-піран-4-іл)амінокарбоніл або морфолін-4-ільний замісник:

10



де R^a , R^b та R^c незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають H та метил;

R^3 - H або F;

R^4 - H, метил, піперидин-1-ілметил, морфолін-4-ілметил або піразол-1-ілметил;

15

R^5 - H або F; та

X - $\text{CH}=\text{N}$, $\text{CH}=\text{CH}$, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$, $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$, $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}$, $\text{N}(\text{CH}_3)$ або $\text{C}(\text{морфолін-4-ілметил})=\text{CH}$; або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки.

2. Сполука за п. 1 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де R^2 - аміногрупа, диметиламіногрупа, циклопропіл, піридил, факультативно заміщений амінозамісником або 1-2 метильними замісниками, піразол-4-іл або морфолін-4-іл.

20

3. Сполука за п. 1 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де R^2 - аміногрупа, диметиламіногрупа, піразол-4-іл або морфолін-4-іл.

4. Сполука за п. 1 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де R^2 - піразол-4-іл.

5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де R^4 - H, метил або морфолін-4-ілметил.

25

6. Сполука за будь-яким із пп. 1-4 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де R^4 - H.

7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де X - $\text{CH}=\text{CH}$ або $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$.

8. Сполука за п. 1, яка являє собою N-(3-фтор-4-(1-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-1-(4-фторфеніл)-6-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід, або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки.

30

9. Сполука за п. 1, яка являє собою N-(3-фтор-4-(1-метил-6-(1H-піразол-4-іл)-1H-індазол-5-ілокси)феніл)-6-метил-2-оксо-1-феніл-1,2-дигідропіридин-3-карбоксамід, або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки.

35

10. Сполука за будь-яким із пп. 1-9, де фармацевтично прийнятна сіль є метансульфонатом.

11. Сполука за будь-яким із пп. 1-10, де розмір частинок становить менше ніж 10 мкм.

12. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за пп. 1-11 або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки та фармацевтично прийнятні носій, розріджувач або наповнювач.

13. Спосіб лікування раку, вибраного з групи, яку складають рак легенів, рак молочної залози, рак кишечника, рак нирок, рак підшлункової залози, рак голови, рак шиї, спадковий папілярний нирковоклітинний рак, дитячий печінковоклітинний рак та рак шлунка, у ссавця, який включає введення в організм ссавця, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки за

5

будь-яким із пп. 1-11 або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки.

14. Сполука за будь-яким із пп. 1-11 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки для застосування як лікарського засобу.

15. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки за будь-яким із пп. 1-11 для застосування в лікуванні раку.

10

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601