



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103208** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)
A61K 31/535 (2006.01)
A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

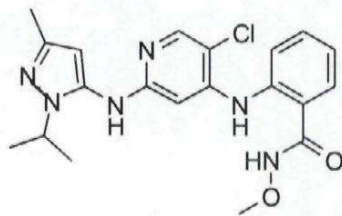
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2011 06674	(72) Винахідник(и):	Адамс Джеррі Лерой (US), Фейтг Томас Х. (US), Джонсон Нейл В. (US), Лін Хонг (US), Каспарец Іржі (US), Меллінджер Марк (US), Пенг Сінь (US), Се Рен (US)
(22) Дата подання заявки:	27.10.2009	(73) Власник(и):	ГЛАКСОСМІТКЛАЙН ЛЛС, One Franklin Plaza, 200 North 16th Street, Philadelphia, PA 19102, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.09.2013	(74) Представник:	Міхашина Людмила Михайлівна, реєстр. №14
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/108,568, 61/178,517, 61/242,432	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	UA 201100287 A, 10.03.2011 WO 2008/115369 A2, 25.09.2008 WO 2007/009524 A1, 25.01.2007 WO 2004/007481 A2, 22.01.2004 WO 00/14105 A1, 16.03.2000
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	27.10.2008, 15.05.2009, 15.09.2009		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.08.2011, Бюл.№ 16		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.09.2013, Бюл.№ 18		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2009/062163, 27.10.2009		

(54) 2-[(5-ХЛОР-2-{[3-МЕТИЛ-1-(1-МЕТИЛЕТИЛ)-1Н-ПІРАЗОЛ-5-ІЛ]АМІНО}-4-ПІРИДИНІЛ)АМІНО]-N-МЕТИЛБЕНЗАМІД ЯК ІНГІБІТОР КІНАЗИ ФОКАЛЬНОЇ АДГЕЗІЇ (ФАК)

(57) Реферат:

Даний винахід стосується 2-[(5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилетил)-1Н-піразол-5-іл]аміно}-4-піридиніл)аміно]-N-метилбензаміду, що має структурну формулу



або його фармацевтично прийнятної солі, які є придатними для лікування злоякісних пухлин.

UA 103208 C2

Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід належить до класу піразоліамінопіридинів, які інгібують кіназу фокальної адгезії (FAK), а також до їх композицій. Сполуки за даним винаходом придатні для лікування проліферативних захворювань, що включають як необмежуючі приклади злоякісну пухлину.

5 Попередній рівень техніки

Тирозинкінази грають важливу роль у регуляції безлічі клітинних процесів, включаючи клітинну проліферацію, виживання клітин і клітинну міграцію. Відомо, що в багатьох злоякісних пухлинах людини певні тирозинкінази активуються мутаціями або аномально експресовані. Наприклад, виявлено, що при раку молочної залози, раку легенів, злоякісній пухлині головного мозку, плоскоклітинному раку, раку шлунку та інших злоякісних пухлинах людини мутовано й/або надекспресовано рецептор епідермального фактора зростання (EGFR). Показано, що клінічне значення при лікуванні злоякісних пухлин з мутованим й/або надекспресованим EGFR мають селективні інгібітори тирозинкіназної активності EGFR. Таким чином, для лікування проліферативних захворювань, таких як злоякісна пухлина, придатні селективні інгібітори конкретної тирозинкінази.

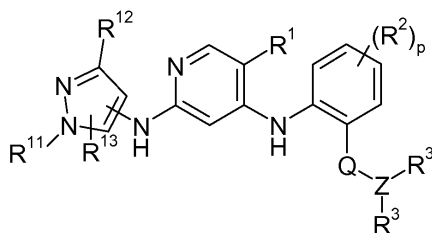
FAK (кодована геном PTK2) являє собою нерецепторну тирозинкіназу, об'єднуючу сигнали від рецепторів інтегринів і факторів зростання. Опубліковано, що FAK грає роль у регуляції виживання, зростання, міграції та інвазії клітин (McLean et al 2005, Nat Rev Cancer 5:505-515). Крім того, FAK регулюється й активується за допомогою фосфорилування декількох залишків тирозину. Надекспресія мРНК й/або білка FAK зареєстрована при багатьох солідних пухлинах людини, включаючи як необмежуючі приклади злоякісні пухлини молочної залози, товстої кишки, щитовидної залози, легені, яєчника й передміхурової залози; але також включаючи злоякісні пухлини гематологічного походження, включаючи як необмежуючі приклади лейкоз, такий як гострий мієлолейкоз (AML). (Owens et al. 1995, Cancer Research 55: 2752-2755; Agochiya et al. 1999, Oncogene 18:5646-5653; Gabarro-Niecko et al. 2003, Cancer Metastasis Rev. 22:359-374; Recher et al. 2004, Cancer Research 64:3191-3197; Zhao and Guan, 28:35-49, 2009, Cancer Metastasis Rev.). Істотніше, що існують докази того, що вміст фосфорильованої FAK у злоякісних тканинах у порівнянні з нормальними збільшений (Grisaru-Granovsky et al. 2005, Int. J. Cancer 113: 372-378) і може служити прогностичним маркером метастазування. При злоякісних пухлинах на пізніх стадіях і метастазуючих злоякісних пухлинах у людини явно залучена активність FAK (Zhao and Guan, 28:35-49, 2009, Cancer Metastasis Rev.).

Показано, що видалення FAK за допомогою РНКі або експресії домінантно-негативної FAK викликає втрату адгезійної здатності й загибель клітин у клітинних лініях молочної залози й меланоми людини й збільшує опосередкований доцетакселом апоптоз клітин раку яєчників (Beviglia et al 2003, Biochem J. 373:201-210, Smith et al 2005, Melanoma Res. 15:357-362, Halder et al 2005, Clin. Cancer Res. 11:8829-8836). Проте виявлено, що інгібування FAK у нормальних фібробластах або іморталізованих клітинах молочної залози (MCF10A) людини не викликає втрату адгезійної здатності або апоптозу (Xu et al. 1996 Cell Growth and Diff 7:413-418). У моделі на сингенних щурах також показано, що інгібування FAK за допомогою експресії домінантно-негативної форми зменшує зростання пухлини й усуває метастазування клітин аденокарциноми молочної залози в легені (van Nimwegen et al 2005, Cancer Res. 65:4698-4706). Аналогічно, інгібування FAK за допомогою кшРНК в моделі на сингенних мишах інгібувало метастазування в легені й знижувало летальність на 40% (Mitra et al 2006, Oncogene 25: 4429-4440). У цьому дослідженні транзиторна реекспресія FAK дикого типу, але не FAK без кіназної активності, обернула фенотипи, обумовлені кшРНК. Інгібування FAK за допомогою експресії домінантно-негативної форми в клітинах карциноми мишей 4T1 зменшувало зростання пухлини й ангіогенез у мишей (Mitra et al 2006, Oncogene 25:5969-5984). Крім того, втрата каталітичної активності FAK (реконструкція клітин FAK-/- з FAK без кіназної активності) знижувала зростання пухлин v-Src у мишей і знижувала ангіогенез.

Таким чином, існують переконливі докази щоб вважати, що інгібування активності FAK індукує апоптоз, втрату адгезійної здатності, інгібування зростання й міграції клітин, і що таке інгібування знижує ангіогенез. Таким чином, сполуки, що інгібують активність FAK, могли б бути придатними для лікування злоякісної пухлини.

Суть винаходу

55 Даний винахід стосується сполук формули (I):



(I)

або їхніх солей, де:

R^1 означає галоген, CF_3 , C_1 - C_6 -алкіл, ізопропеніл, (C_2 - C_6 -алкілен) C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_1 - C_6 -алкокси або ціано;

у R^2 , коли p відрізняється від 0, кожен R^2 незалежно означає F, Cl, CF_3 , метил, метокси, CH_2CF_3 , $-(X)_q$ - C_1 - C_4 -алкілен- R^4 , $-(X-C_1-C_4$ -алкілен) $_q$ - NR^5 - $C(O)-R^6$, $-(X-C_1-C_4$ -алкілен) $_q$ -(NR^5) $_q$ - SO_x - R^7 , $-(X-C_1-C_4$ -алкілен) $_q$ - $Y-N(R^8)_2$; групу 5-6-членний гетероциклоалкіл- $(R^9)_q$ або групу 5-6-членний гетероарил- $(R^{10})_r$;

R^3 незалежно означає H, C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкілен- R^4 , O - C_1 - C_6 -алкілен- R^4 або, групи R^3 , спільно з Z, утворюють 5-6 членну циклічну групу, необов'язково заміщену метилом, C_1 - C_4 -алкілен- R^4 або C_3 - C_6 -циклоалкілом;

R^4 означає H, $-(Q)_q$ - $N(R^8)_2$, OH, SH, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -тіоалкіл або групу 5-6-членний гетероциклоалкіл- $(R^9)_q$;

R^5 означає H або C_1 - C_6 -алкіл;

R^6 означає H, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкокси, $N(R^8)_2$ або групу 5-6-членний гетероарил- $(R^{10})_r$;

R^7 означає C_1 - C_6 -алкіл, феніл- $(R^9)_q$ або 5-6-членний гетероарил- $(R^{10})_r$;

R^8 незалежно означає H, C_1 - C_6 -алкіл, $-O-C_1$ - C_6 -алкіл або, спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-6 членну гетероциклоалкілну групу;

R^9 означає H, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкокси, $-(Q)_q$ - $N(R^8)_2$, $Q-C_1$ - C_6 -алкіл, $-C_1$ - C_6 -алкіл R^4 або 5-6-членний гетероциклоалкіл;

R^{10} означає H, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкокси або $-Q-C_2$ - C_6 -алкіл;

R^{11} означає C_1 - C_6 -алкіл, CF_3 , $-CH_2CF_3$, $-(Q)_q$ - C_1 - C_4 -алкілен- R^4 , $-Q-N(R^8)_2$, феніл- $(R^5)_s$, групу 5-6-членний гетероциклоалкіл- $(R^9)_q$ або групу 5-6-членний гетероарил- $(R^{10})_r$;

R^{12} означає H, C^1 - C^6 -алкіл, F, Cl, CF_3 , OH, CN, нітро, COOH, $-COO-C_1$ - C_6 -алкіл, $-Y-N(R^8)_2$, C_3 - C_6 -циклоалкіл- R^{14} , $-(X)_q$ - C_1 - C_6 -алкілен- R^4 , $-(X-C_1-C_6$ -алкілен) $_q$ - NR^5 - $C(O)-R^6$, $-(X-C_1-C_6$ -алкілен) $_q$ -(NR^5) $_q$ - SO_x - R^7 , $-(X-C_1-C_6$ -алкілен) $_q$ - $Y-N(R^8)_2$, гетероциклоалкіл- $(R^9)_q$, гетероарил- $(R^{10})_r$ або феніл- $(R^{15})_s$;

R^{13} означає H, F, Cl, C_1 - C_6 -алкіл або C_3 - C_6 -циклоалкіл; або R^{12} і R^{13} , спільно з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють об'єднану 5- або 6-членну карбоциклоалкілну або гетероциклоалкілну групу;

R^{14} незалежно означає H, C_1 - C_6 -алкіл, $-NR^5$ - SO_2 - R^7 , $-Y-N(R^8)_2$ або $-(X)_q$ - C_1 - C_6 -алкілен- R^4 ;

R^{15} незалежно означає F, Cl, CF_3 , C_1 - C_3 -алкіл або C_1 - C_3 -алкокси;

p дорівнює 0, 1, 2 або 3;

q дорівнює 0 або 1;

r дорівнює 0, 1 або 2;

s дорівнює 0, 1, 2 або 3;

x дорівнює 1 або 2;

Q дорівнює $-C(O)-$, $-S(O)-$ або $-SO_2-$;

X дорівнює NR^5 , O, S, $-S(O)-$ або $-SO_2-$;

Y означає зв'язок, SO_2 або $C(O)$; і

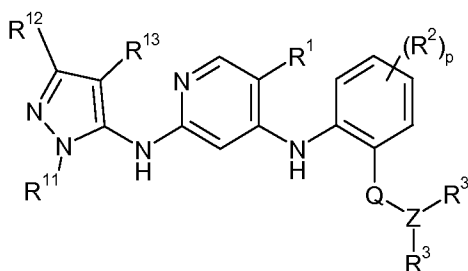
Z означає N або CR^5 .

У додатковому варіанті здійснення даний винахід стосується композиції, що містить а) сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і б) фармацевтично прийнятний ексципієнт.

У додатковому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу лікування проліферативного захворювання, такого як злоякісна пухлина, або захворювання з аномальним ангіогенезом, такого як дегенерація жовтої плями, що включає введення пацієнтові, що потребує цього, фармацевтично ефективної кількості сполуки формули (I).

Детальний опис винаходу

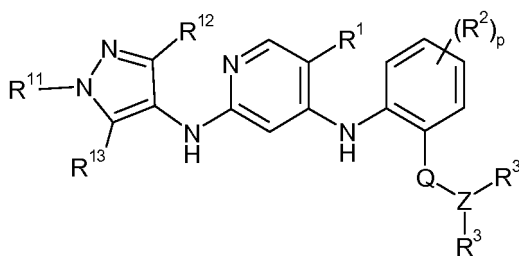
У іншому аспекті даний винахід відноситься до сполук формули (Ia):



(Ia)

де різні групи є такими самими, як указано вище для формули (I); або їхніх фармацевтично прийнятних солей.

У іншому аспекті даний винахід представлений сполукою формули (Ib):



(Ib)

5

де різні групи є такими самими, як указано вище для формули (I); або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У іншому аспекті даного винаходу Q є C(O), а Z є N.

У іншому аспекті даного винаходу R¹ є Cl, CF₃ або CN;

10

У іншому аспекті даного винаходу R² є F;

У іншому аспекті даного винаходу один R³ є метилом, а інший R³ є H;

У іншому аспекті даного винаходу один R³ є метокси, а інший R³ є H;

У іншому аспекті даного винаходу R¹¹ означає C₁-C₆-алкіл;

У іншому аспекті даного винаходу R¹² означає C₁-C₆-алкіл, гідроксиметил або циклопропіл;

15

У іншому аспекті даного винаходу R¹³ є H;

У іншому аспекті даного винаходу p є 0 або 1;

Як застосовано в цьому документі, "галоген" означає фтор, хлор або бром.

"C₁-C₆-алкіл" відноситься до лінійної або розгалуженої алкільної групи, що включає метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил і н-гексил.

20

"C₁-C₆-алкокси" стосується груп C₁-C₆-алкіл-O-, що включають метокси-, етокси-, н-пропокси-, ізо-пропокси- і н-бутоксигрупи.

Термін "алкілен" (наприклад, C₂-C₄-алкілен або C₁-C₆-алкілен) стосується лінійного або розгалуженого вуглеводневого радикала з указаною кількістю атомів вуглецю. Група "-алкілен-R⁴" відноситься до заміщеної або незаміщеної алкільної групи з указаною кількістю атомів вуглецю; таким чином, коли R⁴ є H, "алкілен" є синонімом "алкілу"; в іншому випадку алкіленом є бівалентний радикал. Приклади -(X)_q-C₂-C₄-алкілен-R⁴ включають -CH₂CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂CH₂-OH, -CH₂CH(CH₃)-OCH₃, -N(CH₃)-CH₂CH₂CH₂-піперидиніл; -O-CH₂CH(CH₃)-OCH₃ і т.п.

C₃-C₆-циклоалкіл стосується циклопропільної, циклобутильної, цикlopентильної або циклогексильної груп.

30

Як застосовують у цьому документі, "5- або 6-членний гетероциклоалкіл" стосується 5- або 6-членної аліфатичної циклічної групи, що містить гетероатом O, N або S або їх поєднання. Приклади відповідних гетероциклоалкільних груп включають піролідинільну, піролідинонільну, піперидинільну, піперазинільну, оксопіперазинільну, морфолінову й тіоморфолінову групи.

Групи R⁸ спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати 5-6-членну циклічну групу, приклади якої включають піролідинільну, піролідинонільну, піперидинільну, піперазинільну, оксопіперазинільну, морфолінову й тіоморфолінову групи.

35

Термін "гетероарил" стосується 5- або 6-членної ароматичної групи, що містить щонайменше один атом N, O або S. Приклади відповідних гетероарильних груп включають піридиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, піроліл, фурил, тієніл, піразоліл, імідазоліл, фуразаніл, оксазоліл, тiazоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, тетразоліл та ізотіазоліл.

40

Як застосовують у цьому документі, "фармацевтично прийнятний" стосується сполук, речовин, композицій і лікарських форм, які в обсязі обґрунтованого лікарського рішення придатні для використання в контакт з тканинами людей і тварин без надлишкової токсичності, подразнення або інших проблем або ускладнень.

Фахівцям у даній галузі зрозуміло, що можна одержувати фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I). Конкретніше, оскільки сполуки за формулою (I) містять основну функціональну групу - і можуть включати кислотну функціональну групу - вони при обробці відповідною кислотою або основою здатні до формування фармацевтично прийнятних солей. Відповідні кислоти включають фармацевтично прийнятні неорганічні кислоти й органічні кислоти. Характерні фармацевтично прийнятні кислоти включають соляну кислоту, бромистий водень, азотну кислоту, сірчану кислоту, сульфонову кислоту, фосфорну кислоту, оцтову кислоту, гідроксіоцтову кислоту, фенілоцтову кислоту, пропіонову кислоту, масляну кислоту, валеріанову кислоту, малеїнову кислоту, акрилову кислоту, фумарову кислоту, яблучну кислоту, малонову кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, саліцилову кислоту, бензойну кислоту, дубильну кислоту, мурашину кислоту, стеаринову кислоту, молочну кислоту, аскорбінову кислоту, п-толуолсульфонову кислоту, олеїнову кислоту й лауринову кислоту.

Придатні основи включають неорганічні основи, такі як гідриди, гідроксиди й карбонати літію, натрію, калію, кальцію, магнію й цинку, а також органічні основи, такі як аргінін, холін, діетилентриамін, диметиламін, етилендіамін, імідазол, лізин, морфолін, пролін і триметиламін.

Як застосовують у цьому документі, термін "сполука формули (I)" відноситься до однієї або декількох сполук формули (I). Сполука формули (I) може існувати в кристалічній або некристалічній формі або у вигляді їх суміші. Фахівцям у даній галузі зрозуміло, що кристалічні сполуки можуть утворювати фармацевтично прийнятні сольвати, де в кристалічну решітку при кристалізації вбудовуються молекули розчинника. Вбудовані молекули розчинника можуть бути молекулами води або молекулами сполуки, що не є водою, такі як молекули етанолу, ізопропанолу, DMSO, оцтової кислоти, етаноламіну й етилацетату. Кристалічну решітку з вбудованими молекулами води, як правило, позначають як "гідрати." Гідрати включають стехіометричні гідрати, а також композиції, що містять різні кількості води. Даний винахід стосується всіх таких сольватів.

Деякі зі сполук, що описуються в цьому документі, можуть містити один або декілька хіральних атомів або можуть іншим чином існувати у вигляді двох енантіомерів. Сполуки, що заявляються нижче, включають суміші енантіомерів, а також очищені енантіомери або збагачені енантіомерами суміші. Також в обсяг винаходу включені індивідуальні ізомери сполук, представлених формулою (I), або що заявляються нижче, а також їх будь-які повністю або частково урівноважені суміші. Даний винахід також стосується індивідуальних ізомерів сполук, що заявляються, у вигляді сумішей з їхніми ізомерами, в яких один або декілька хіральних центрів інвертовані.

Коли існують різні ізомерні форми, їх можна загальноприйнятими способами розділяти або відокремлювати одну від іншої, або будь-який даний ізомер можна одержувати загальноприйнятими способами синтезу або за допомогою стереоспецифічного або асиметричного синтезу.

Хоча можливо, що для застосування в терапії сполуку формули (I), а також її солі, сольвати й тому подібне, можна вводити у вигляді чистого препарату, тобто без додаткового носія, звичайнішою практикою є надання активного інгредієнта, одержаного з носієм або розчинником. Таким чином, винахід додатково відноситься до фармацевтичних композицій, що включають сполуку формули (I) і її солі, сольвати й тому подібне, й один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв, розчинників або ексципієнтів. Сполуки формули (I) та їхні солі, сольвати й так далі є такими, як описано вище. Носій(і), розчинник(и) або ексципієнт(и) мають бути прийнятними в сенсі необхідності сумісності з іншими інгредієнтами складу й відсутності їх шкідливої дії на споживача. За іншим аспектом винаходу також наданий спосіб одержання фармацевтичного складу, що включає змішування сполуки формули (I) або її солей, сольватів і так далі, з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями, розчинниками або ексципієнтами.

Фахівцям у даній галузі зрозуміло, що певні захищені похідні сполук формули (I), які можна одержувати до стадії кінцевого зняття захисту, по суті можуть не мати фармакологічну активність, але, в деяких варіантах, їх можна вводити перорально або парентерально, й потім вони будуть метаболізуватися в організмі з утворенням сполук за винаходом, які є фармакологічно активними. Таким чином, такі похідні можна описати як "пролікарські засоби". Крім того, певні сполуки за винаходом можуть діяти як пролікарські засоби інших сполук за винаходом. Всі захищені похідні й пролікарські засоби сполук за винаходом включені в обсяг

винаходу. Крім того, фахівцям у даній галузі зрозуміло, що у відповідні функціональні групи, коли такі функціональні групи знаходяться у сполуках за винаходом, можна вводити певні групи, відомі фахівцям у даній галузі як "про-групи". Переважні пролікарські засоби сполук за винаходом включають: складні ефіри, складні карбонатні ефіри, складні напівефіри, складні фосфатні ефіри, складні нітроефіри, складні сульфатні ефіри, сульфоксида, аміді, карбамати, азосполуки, фосфаміді, глікозиди, прості ефіри, ацеталі й кеталі.

Фармацевтичні композиції можна надавати в стандартних лікарських формах, що містять зумовлену кількість активного інгредієнта на стандартну дозу. Така стандартна лікарська форма може містити, наприклад, від 0,5 мг до 3500 мг, переважно від 1 мг до 700 мг, переважніше - від 5 мг до 100 мг сполуки формули (I), залежно від стану, що підлягає лікуванню, способу введення й віку, маси й стану пацієнта, або фармацевтичні композиції можна надавати в стандартних лікарських формах, що містять зумовлену кількість активного інгредієнта на стандартну дозу. Переважними стандартними лікарськими формами є форми, що містять добову дозу або піддозу, як перераховано в цьому документі вище, або їх відповідні частини, активного інгредієнта. Крім того, такі фармацевтичні композиції можна одержувати будь-якими добре відомими в галузі фармацевтики способами.

Фармацевтичні композиції можна адаптувати для введення будь-яким придатним способом введення, наприклад, за допомогою перорального (включаючи букальний або сублінгвальний), ректального, назального, топічного (включаючи букальний, сублінгвальний або трансдермальний), вагінального або парентерального (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний або інтрадермальний) способу введення. Такі композиції можна одержувати будь-яким відомим у галузі фармацевтики способом, наприклад поєднуючи сполуку формули (I) з носієм(ями) або ексципієнтом(ами).

Фармацевтичні композиції, адаптовані для перорального введення, можна надавати у вигляді дискретних одиниць, таких як капсули або пігулки; порошки або гранули; розчини або суспензії у водних або неводних рідинах; їстівні піни або креми; або рідкі емульсії масло-у-воді або рідкі емульсії вода-в-маслі.

Капсули виготовляють, одержуючи порошкову суміш, як описано вище, й заповнюючи сформовані желатинові оболонки. Перед заповненням у порошкову суміш можна додавати сприяючі ковзанню засоби й змащувальні засоби, такі як колоїдний діоксид кремнію, тальк, стеарат магнію, стеарат кальцію або твердий поліетиленгліколь. Також для поліпшення доступності лікарського засобу при прийомі капсули можна додавати дезінтегратор або солюбілізатор, такі як агар-агар, карбонат кальцію або карбонат натрію.

Крім того, за бажання або необхідності в суміш також можна вводити відповідні сполучні засоби, змащувальні засоби, дезінтегруючі засоби й фарбники. Відповідні сполучні засоби включають крохмаль, желатин, природні цукри, такі як глюкоза або бета-лактоза, кукурудзяні підсолонджені, природні й синтетичні камеді, такі як гуміарабік, трагакант або альгінат натрію, карбоксиметилцелюлозу, поліетиленгліколь, воски тощо. Змащувальні засоби, використовувані в цих лікарських формах, включають олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію тощо. Дезінтегруючі засоби включають як необмежуючі приклади крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову камедь і тому подібне. Пігулки формулюють, наприклад, одержуючи порошкову суміш, гранулюючи або агрегуючи, додаючи змащувальний засіб і дезінтегрант і пресуючи в пігулки. Порошкову суміш одержують, змішуючи відповідним чином подрібнену сполуку з розчинником або основою, як описано вище, і, необов'язково, із сполучним засобом, таким як карбоксиметилцелюлоза, альгінат, желатин або полівінілпіролідон, сповільнювачем розчинення, таким як парафін, прискорювачем розсмоктування, таким як четвертинна сіль і/або засобом для всмоктування, таким як бентоніт, каолін або дифосфат кальцію. Порошкову суміш можна гранулювати за допомогою пресів, що формують пігулки, за допомогою додавання стеаринової кислоти, солі стеаринової кислоти, тальку або мінерального масла. Потім суміш з доданим мастилом пресують у пігулки. Сполуки за даним винаходом також можна комбінувати з інертним носієм з високою текучістю й пресувати в пігулки безпосередньо без проходження стадій гранулювання або агрегації. Можна наносити прозоре або непрозоре захисне покриття, що складається з герметизуючого покриття з шелаку, покриття з цукру або полімерної речовини й поліруючого покриття з воску. До цих покриттів можна додавати фарбувальні речовини для розрізнення різних одиниць дозування.

Пероральні рідини, такі як розчини, сиропи й еліксири, можна одержувати в стандартній лікарській формі так, щоб задана кількість містила зумовлену кількість сполуки формули (I). Сиропи можна одержувати, розчиняючи сполуки у відповідним чином ароматизованому водному розчині, тоді як еліксири одержують, використовуючи нетоксичний спиртний носій. Суспензії можна формулювати, диспергуючи сполуку в нетоксичному носії. Також можна

додавати солюбілізатори й емульгатори, такі як етоксировані ізостеарилові спирти й прості поліоксєтиленсорбітні ефіри, консерванти, ароматизатори, такі як масло перцевої м'яти або природні підсолоджувачі або сахарин або інші штучні підсолоджувачі й т.п.

За необхідністю, одиниці дозування фармацевтичних композицій для перорального введення можна мікроінкапсулювати. Також можна отримувати склад для пролонгованого або тривалого вивільнення, наприклад, як за допомогою нанесення покриття або розміщення часток у полімери, віск або т.п.

Фармацевтичні склади, придатні для парентерального введення, включають водні й неводні стерильні розчини для ін'єкцій, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостатики й розчини, що роблять композицію ізотонічною з кров'ю передбачуваного реципієнта; і водні й неводні стерильні суспензії, які можуть включати суспендуючі засоби й загусники. Фармацевтичні композиції можна надавати в контейнерах з одиничною дозою й контейнерах з декількома дозами, наприклад, у герметизованих ампулах і флаконах, та їх можна зберігати у висушеному сублімацією (ліофілізованому) стані, що вимагає лише додавання стерильного рідкого носія, наприклад води для ін'єкцій, безпосередньо перед використанням. Приготовані для негайного вживання розчини й суспензії для ін'єкцій можна одержувати зі стерильних порошків, гранул і пігулок.

Терапевтично ефективна кількість сполуки за даним винаходом залежить від ряду чинників, що включають, наприклад, вік і масу передбачуваного реципієнта, конкретного стану, що вимагає лікування, та його важкості, характеру й маршруту введення складу, і, насамкінець, залежить від думки особи, що призначає лікарський засіб. Проте ефективна кількість сполуки формули (I) для лікування злоякісної пухлини, як правило, знаходиться в діапазоні від 0,001 до 100 мг/кг маси тіла реципієнта на добу, відповідно в діапазоні від 0,01 до 10 мг/кг маси тіла на добу. Для дорослого масою 70 кг фактична кількість на добу відповідно складає від 7 до 700 мг і цю кількість можна вводити однократною дозою на добу або декількома (наприклад, двома, трьома, чотирма, п'ятьма або шістьма) піддозами на добу так, щоб загальна добова доза залишалася такою самою. Ефективну кількість солі або сольвату й так далі по суті можна визначати як пропорційну частину від ефективної кількості сполуки формули (I). Вважають, що для лікування різних указаних вище станів, можуть бути придатні схожі дози.

Терапія

Сполуки й композиції за винаходом використовують для лікування клітинно-проліферативних захворювань. Хворобливі стани, які можна лікувати способами й композиціями, що надаються за цим документом, включають як необмежуючі приклади, злоякісну пухлину, аутоімунне захворювання, грибові порушення, артрит, відторгнення трансплантата, запальне захворювання кишечника, проліферацію, індуковану після медичних маніпуляцій, включаючи як необмежуючі приклади хірургію, ангіопластику й тому подібне. Слід розуміти, що в деяких випадках клітини можуть не знаходитися у стані гіпер- або гіпопроліферації (аномальний стан) і, втім, може бути потрібним лікування. Наприклад, при загоєнні ран клітини можуть проліферувати "нормально", але бажаним може бути посилення проліферації. Таким чином, в одному з варіантів здійснення винахід за цим документом включає застосування для клітин або індивідуумів, уражених або із загрозою ураження будь-яким з цих порушень або станів. Ці сполуки також можна використовувати для лікування дегенерації жовтої плями, що асоціюється з неоваскуляризацією, як-от AMD.

Композиції і способи, що надаються за цим документом, вважають особливо придатними для лікування злоякісної пухлини, включаючи такі пухлини, як пухлини шкіри, молочної залози, головного мозку, карциноми шийки матки, карциноми сім'яників тощо. Вони особливо придатні для лікування метастазуючих або злоякісних пухлин. Конкретніше, злоякісні пухлини, які можна лікувати композиціями і способами за винаходом, включають як необмежуючі приклади таких типів пухлин, як карциноми й саркоми: астроцитарні, молочної залози, шийки матки, колоректальні, ендометрію, стравоходу, шлунку, голови й шиї, гепатоцелюлярні, ларингеальні, легенів, порожнини рота, яєчників, передміхурової залози й щитовидної залози. Конкретніше, ці сполуки можна використовувати для лікування: серця: саркоми (ангіосаркоми, фібросаркоми, рабдоміосаркоми, ліпосаркоми), міксом, рабдоміом, фіброми, ліпони й тератоми; легені: бронхогенної карциноми (плоскоклітинної, недиференційованої дрібноклітинної, недиференційованої крупноклітинної, аденокарциноми), альвеолярної (бронхіолярної) карциноми, бронхіальної аденоми, саркоми, лімфоми, хондроматозної гамартоми, мезотеліоми; шлунково-кишкового тракту: стравоходу (плоскоклітинної карциноми, аденокарциноми, лейоміосаркоми, лімфоми), шлунку (карциноми, лімфоми, лейоміосаркоми), підшлункової залози (протокової аденокарциноми, інсуліноми, глюкагономи, гастриноми, карциноїдних пухлин, Віпоми), тонкого кишечника (аденокарциноми, лімфоми, карциноїдних пухлин, саркоми

Капоші, лейоміоми, гемангіоми, ліпоми, нейрофіброми, фіброми), товстого кишечника (аденокарциноми, тубулярної аденоми, ворсинчастої аденоми, гамартоми, лейоміоми); сечостатевих шляхів: нирок (аденокарциноми, пухлини Вільма (нефробластоми), лімфоми, лейкозу), сечового міхура й сечовипускального каналу (плоскоклітинної карциноми, перехідноклітинної карциноми, аденокарциноми), передміхурової залози (аденокарциноми, саркоми), сім'яників (семіоми, тератоми, ембріональної карциноми, тератоканциноми, хоріокарциноми, саркоми, карциноми інтерстиціальних клітин, фіброми, фіброаденоми, аденоматозних пухлин, ліпоми); печінки: гепатоми (печінковоклітинної карциноми), холангіокарциноми, гепатобластоми, ангіосаркоми, печінковоклітинної аденоми, гемангіоми; кісток: остеогенної саркоми (остеосаркоми), фібросаркоми, злоякісної фіброзної гістіоцитомі, хондросаркоми, саркоми Юінга, злоякісної лімфоми (саркоми ретикулярних клітин), множинної мієломи, злоякісної гігантклітинної хордоми, остеохондроми (кістково-хрящового екзостозу), доброякісної хондроми, хондробластоми, хондроміксифіброми, остеїдної остеомі й гігантклітинних пухлин; нервової системи: черепа (остеоми, гемангіоми, гранулеми, ксантоми, деформуючого оститу), оболонки головного мозку (менінгіоми, менінгіосаркоми, гліоматозу), головного мозку (астроцитомі, медулобластоми, гліоми, епендімоми, герміоми (пінеаломи), мультиформної гліобластоми, олігодендрогліоми, шваноми, ретинобластоми, спадкових пухлин), нейрофіброми спинного мозку, менінгіоми, гліоми, саркоми); гінекологічних порушень: матки (карциноми ендометрію), шийки матки (карциноми шийки матки, передпухлинної дисплазії шийки матки), яєчників (карциноми яєчників (серозної цистаденокарциноми, слизової цистаденокарциноми, некласифікованої карциноми), гранулезоклітинних пухлин, пухлин з клітин Сертолі-Лейдига, дисгерміоми, злоякісної тератоми), зовнішніх жіночих статевих органів (плоскоклітинної карциноми, інтраепітеліальної карциноми, аденокарциноми, фібросаркоми, меланоми), піхви (світлоклітинного раку, плоскоклітинної карциноми, ботріїдної саркоми (ембріональної рабдоміосаркоми), фалопієвих труб (карциноми); гематологічних порушень: крові (мієлолейкозу (гострого й хронічного), гострого лімфобластного лейкозу, хронічного лімфоцитарного лейкозу, мієлопроліферативних захворювань, множинної мієломи, мієлодиспластичного синдрому), хвороби Ходжкіна, неходжкінської лімфоми (злоякісної лімфоми); шкіри: злоякісної меланоми, базально-клітинної карциноми, плоскоклітинної карциноми, саркоми Капоші, родимок диспластичних невусів, ліпоми, ангіоми, дерматофіброми, келоїдів, псоріазу; й надниркових: нейробластоми. Таким чином, як надано в цьому документі, термін "злоякісна клітина" включає клітину, уражену будь-яким з указаних вище станів або родинних їм.

Порівняно з родинними 2,4-діамінопіридиновими похідними, описаними в інших джерелах, сполуки за даним винаходом містять функціональну групу складного ефіру гідроксамової кислоти в 2 положенні 4-амінофенільного циклу й амінопіразол у 2 положенні піридинівому циклу. Функціональна група складного ефіру гідроксамової кислоти на фенільному циклі в порівнянні з відповідним амідом збільшує ефективність проти FAK порядку в 2,5 рази, особливо *in vitro*, і знаходить селективність для FAK відносно інших ферментів. Піразол знижує реакційну здатність відносно цитохромів P450. Таким чином, комбінація конструкції складного ефіру гідроксамової кислоти на фенільному циклі з амінопіразолом у 2 положенні в піридиновому циклі дає сполуку з покращеною безпекою й ефективністю відносно інших інгібіторів FAK, таких як 2,4-діамінопіридинові похідні.

Сполуки за даним винаходом можна комбінувати або спільно вводити з іншими терапевтичними засобами, зокрема, із засобами, які можуть збільшувати активність або час розподілу сполук. Способи комбінованого лікування за винаходом включають введення щонайменше однієї сполуки за винаходом і використання щонайменше одного іншого способу лікування. В одному з варіантів здійснення способи комбінованого лікування за винаходом включають введення щонайменше однієї сполуки за винаходом і хірургічне лікування. В одному з варіантів здійснення способи комбінованого лікування за винаходом включають введення щонайменше однієї сполуки за винаходом і променеву терапію. В одному з варіантів здійснення способи комбінованого лікування за винаходом включають введення щонайменше однієї сполуки за винаходом і щонайменше одного засобу симптоматичної терапії (наприклад, щонайменше одного протипухлинного засобу). В одному з варіантів здійснення способи комбінованого лікування за даним винаходом включають введення щонайменше однієї сполуки за винаходом і щонайменше одного іншого хіміотерапевтичного засобу. В одному конкретному варіанті здійснення винахід включає введення щонайменше однієї сполуки за винаходом і щонайменше одного протипухлинного засобу. У ще одному варіанті здійснення винахід включає схему лікування, де інгібітори FAK за даним винаходом як такі не активні або не активні на значимому рівні, але при комбінуванні з іншим способом лікування, який може бути активний

або може не бути активний як самостійне лікування, комбінація забезпечує успішний терапевтичний результат.

Як застосовують у цьому документі під терміном "спільне введення" і похідними від нього мають на увазі або одночасне введення, або будь-який спосіб роздільного послідовного введення інгібуючої FAK сполуки, як описано в цьому документі, й додаткового активного інгредієнта або інгредієнтів, які відомі як придатні для лікування злоякісної пухлини, включаючи хіміотерапевтичне й радіаційне лікування. Як застосовують у цьому документі, термін додатковий активний інгредієнт або інгредієнти, включає будь-яку сполуку або терапевтичний засіб, у якого відомі або який демонструє корисні властивості при введенні пацієнтові, що потребує лікування злоякісної пухлини. Переважно, якщо введення не є одночасним, сполуки вводять у безпосередній тимчасовій близькості одну з одною. Крім того, не має значення, чи вводять сполуки в однаковій лікарській формі, наприклад, одну зі сполук можна вводити топічно, а іншу сполуку можна вводити перорально.

Як правило, за даним винаходом для лікування конкретних злоякісних пухлин можна спільно вводити будь-який протипухлинний засіб, що має активність проти чутливої пухлини, що піддається лікуванню. Приклади таких засобів можна знайти в Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Фахівець у даній галузі зможе визначити, які комбінації засобів підійдуть на основі конкретних характеристик лікарських засобів і розглядуваної злоякісної пухлини. Типові протипухлинні засоби, придатні за даним винаходом, включають як необмежуючі приклади засоби проти мікротрубочок, такі як дитерпеноїди й алкалоїди барвінку; координаційні комплекси платини; алкілюючі засоби, такі як азотисті іприти, оксазофосфорини, алкілсульфонати, нітрососечовини й триазени; антибіотики, такі як антрацикліни, актиноміцини й блеоміцини; інгібітори топоізомерази II, такі як епіподофілотоксини; антиметаболіти, такі як аналоги пуринів і піримідинів і антифолатні сполуки; інгібітори топоізомерази I, такі як камптотецини; гормони й аналоги гормонів; інгібітори шляхів передачі сигналу; інгібітори ангиогенезу під дією нерецепторних тирозинкіназ; імунотерапевтичні засоби; проапоптотичні засоби й інгібітори передачі сигналів клітинного циклу.

Як правило, в комбінації зі сполуками за винаходом можна використовувати будь-який хіміотерапевтичний засіб з активністю проти сприйнятливої неоплазії, що піддається лікуванню, за умови, що цей конкретний засіб клінічно сумісний з терапією, в якій застосовують сполуку за винаходом. Типові протипухлинні засоби, придатні за даним винаходом, включають як необмежуючі приклади: алкілюючі засоби, антиметаболіти, протипухлинні антибіотики, антимітотичні засоби, інгібітори топоізомераз I і II, гормони й аналоги гормонів; ретиноїди, інгібітори шляхів передачі сигналу, що включають інгібітори клітинного зростання або функціонування факторів зростання, інгібітори ангиогенезу й інгібітори серин/треонінових або інших кіназ; інгібітори циклін-залежних кіназ; лікарські засоби на основі антисмислових послідовностей та імунотерапевтичні засоби, включаючи моноклональні антитіла, вакцини або інші біологічні засоби.

Інгібіторами шляхів передачі сигналу є інгібітори, що блокують або інгібують хімічний процес, що викликає внутрішньоклітинні зміни. Як застосовують у цьому документі, ця зміна є проліферацією, або диференціюванням, або тривалістю життя клітин. Інгібітори шляхів передачі сигналу, придатні за даним винаходом, включають як необмежуючі приклади інгібітори рецепторних тирозинкіназ, нерецепторних тирозинкіназ, блокаторів доменів SH₂/SH₃, серин/треонінових кіназ, фосфатидилінозитол-3-OH-кіназ, передачі сигналу міоїнозитолом і Ras-онкогенів. Інгібітори шляхів передачі сигналу можна застосовувати в комбінації зі сполуками за винаходом у композиціях і способах, описаних вище.

Також за даним винаходом можуть знайти застосування інгібітори ангиогенезу під дією рецепторних кіназ. Вище наведено обговорення інгібіторів ангиогенезу, пов'язаного з VEGFR і TIE-2, відносно інгібіторів передачі сигналу (обидва є рецепторні тирозинкінази). В комбінації зі сполуками за винаходом можна використовувати інші інгібітори. Наприклад, антитіла до VEGF, що не розпізнають VEGFR (рецепторна тирозинкіназа), але зв'язуються з лігандом; низькомолекулярні інгібітори інтегрину (альфа_v, бета₃), що інгібують ангиогенез; також корисними в комбінації зі сполуками за винаходом можуть виявитися ендостатин і ангиостатин (не RTK). Одним з прикладів антитіла до VEGFR є бевацизумаб (авастин®).

У розробці знаходяться декілька інгібіторів рецепторів факторів зростання, і вони включають антагоністи лігандів, антитіла, інгібітори тирозинкіназ, антисмислові олігонуклеотиди й аптамери. Будь-який з цих інгібіторів рецепторів факторів зростання можна застосовувати в комбінації зі сполуками за винаходом в будь-яких з композицій і способів/застосувань, що описуються в цьому документі. Прикладом інгібітору функціонування фактора зростання на

основі антитіла до erbB2 є трастузумаб (герцептин®). Одним з прикладів інгібітору функціонування фактора зростання на основі антитіла до erbB1 є цетуксимаб (ербітукс™, C225). Прикладом моноклонального антитіла до VEGFR є бевацизумаб (авастин®). Приклади низькомолекулярних інгібіторів рецепторів епідермального фактора зростання включають як

5 необмежуючі приклади лапатиніб (тайкерб™) і ерлотиніб (тарцева®). Одним з прикладів інгібіторів PDGFR є іматиніб мезилат (глівек®). Приклади інгібіторів VEGFR включають пазопаніб, ZD6474, AZD2171, PTK787, сунітиніб і сорафеніб. Особливий інтерес становлять пазопаніб і сполуки формули I та їхні солі.

Засобами проти мікротрубочок або антимітотичними засобами є фазоспецифічні засоби, активні проти мікротрубочок пухлинних клітин протягом М-фази або мітозу клітинного циклу. Приклади засобів проти мікротрубочок включають як необмежуючі приклади дитерпеноїди й алкалоїди барвінку.

10

Дитерпеноїди, які одержують з природних джерел, являють собою фазоспецифічні засоби проти злоякісних пухлин, які діють у фазах G₂/М клітинного циклу. Вважають, що дитерпеноїди стабілізують β-субодиницю тубуліну мікротрубочок за допомогою зв'язування з цим білком. Потім, ймовірно, відбувається інгібування розбирання білка з арештом мітозу й подальшою загибеллю клітин. Приклади дитерпеноїдів включають як необмежуючі приклади паклітаксел та його аналог доцетаксел.

15

Паклітаксел, 4,10-діацетат-2-бензоат 5β,20-епокси-1,2α,4,7β,10β,13α-гексагідрокситакс-11-ен-9-ону зі складноефірним зв'язком у положенні 13 з (2R,3S)-N-бензоїл-3-фенілізосерином; є природним дитерпеновим продуктом, виділеним з тихоокеанського тиса *Taxus brevifolia* і є комерційно доступним як ін'єктований розчин таксол®. Він є представником таксанового сімейства терпенів. Його вперше виділили в 1971 році за Wani et al. J. Am. Chem. Soc., 93:2325. 1971, що охарактеризував його структуру за допомогою хімічних і рентгенокристалографічних способів. Один з механізмів його активності пов'язаний зі здатністю паклітакселу зв'язувати тубулін, інгібуючи, таким чином, зростання злоякісних клітин. Schiff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., Nature, 277:665-667 (1979); Kumar, J. Biol. Chem, 256: 10435-10441 (1981). Для огляду синтезу й протипухлинної активності деяких похідних паклітакселу див.: D. G. I. Kingston et al., Studies in Organic Chemistry vol. 26, під назвою "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pp 219-235.

20

25

30

Паклітаксел схвалений для клінічного застосування для лікування раку яєчників, що не піддається лікуванню, в Сполучених Штатах Америки (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Intern. Med., 111:273, 1989) і для лікування раку молочної залози (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797, 1991). Він є потенційним кандидатом на лікування неоплазії шкіри (Einzig et. al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) і карциноми голови й шиї (Forastire et. al., Sem. Oncol., 20:56, 1990). Сполука також демонструє потенціал для лікування полікістозного захворювання нирок (Woo et. al., Nature, 368:750. 1994), раку легенів й малярії. Лікування пацієнтів паклітакселом приводить до супресії кісткового мозку (декілька ліній клітин, Ignoff, R.J. et. al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998), пов'язаної з тривалістю дозування вище порогової концентрації (50 nM) (Kearns, C.M. et. al., Seminars in Oncology, 3(6) p.16-23, 1995).

35

40

Доцетаксел, складний (2R,3S)-N-карбокси-3-фенілізосериновий, N-трет-бутиловий ефір у положенні 13 з 4-ацетат-2-бензоатом 5β-20-епокси-1,2α,4,7β,10β,13α-гексагідрокситакс-11-ен-9-ону, тригідрат; є комерційно доступним у вигляді ін'єктованого розчину таксотер®. Доцетаксел призначений для лікування раку молочної залози. Доцетаксел є напівсинтетичною похідною паклітакселу, див. вище, одержаною з природного попередника, 10-деацетилбакатину III, екстрагованого з голок європейського тиса. Лімітуючою дозу токсичністю доцетакселу є нейтропенія.

45

Алкалоїди барвінку є фазоспецифічними протипухлинними засобами, що отримуються з рослини барвінку. Алкалоїди барвінку діють у М-фазі (мітозі) клітинного циклу, специфічно зв'язуючись з тубуліном. Таким чином, зв'язана молекула тубуліну не здатна до полімеризації в мікротрубочки. Вважають, що відбувається затримка мітозу в метафазі з подальшою загибеллю клітин. Приклади алкалоїдів барвінку включають як необмежуючі приклади вінбластин, вінкрестин і вінорелбін.

50

55

Вінбластин, сульфат вінкалейкобластину, комерційно доступний як велбан® у вигляді ін'єктованого розчину. Хоча він має можливе показання як терапія другої лінії різних солідних пухлин, він, перш за все, призначений для лікування раку яєчка й різних лімфом, включаючи хворобу Ходжкіна й лімфоцитарні й гістіоцитарні лімфоми. Лімітуючим дозу побічним ефектом вінбластину є мієлосупресія.

60

Вінкристин, сульфат 22-оксовінкалейкобластину, комерційно доступний як онковін® у вигляді ін'єктованого розчину. Вінкристин призначений для лікування гострих лейкозів, а також знаходить застосування у схемах лікування злоякісної лімфоми Ходжкіна й неходжкінських злоякісних лімфом. Найбільш частими побічними ефектами вінкристину є алопеція й

5 неврологічні ефекти й у меншій мірі виникають мієлосупресія і шлунково-кишковий мукозит.

Вінорелбін, 3',4'-дидегідро-4'-дезоксид-С'-норвінкалейкобластин [R-(R*,R*)-2,3-дигідрокси-бутандіоат (1:2) (сіль)], комерційно доступний у вигляді ін'єктованого розчину тартрату вінорелбіну (навельбін®), являє собою напівсинтетичний алкалоїд барвінку. Вінорелбін показаний як єдиний засіб або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами, такими як

10 цисплатин, для лікування різних солідних пухлин, зокрема недрібноклітинного раку легенів, раку молочної залози на пізніх стадіях і стійкого до гормонів раку передміхурової залози. Найбільш частим обмежуючим дозу побічним ефектом вінорелбіну є мієлосупресія.

Координаційні комплекси платини є нефазоспецифічними протипухлинними засобами, які взаємодіють з ДНК. Комплекси платини проникають у пухлинні клітини, гідратуються й

15 утворюють усередині й міжланцюжкові зв'язки з ДНК, викликаючи несприятливі біологічні ефекти для пухлини. Приклади координаційних комплексів платини включають як необмежуючі приклади цисплатин і карбоплатин.

Цисплатин, цис-діаміндихлорплатина, комерційно доступний як платинол® у вигляді ін'єктованого розчину. Цисплатин, перш за все, призначений для лікування метастазуючого раку яєчка й раку яєчників і раку сечового міхура на пізніх стадіях. Первинні обмежуючі дозу побічні ефекти цисплатину є нефротоксичність, яку можна контролювати гідратацією, й діурезом, і ототоксичністю.

20 Карбоплатин, діамін-[1,1-циклобутандикарбоксилат(2-)-О,О']-платина, комерційно доступний як параплатин® у вигляді ін'єктованого розчину. Карбоплатин перш за все призначений для лікування першої й другої лінії карцином яєчників на пізніх стадіях. Лімітуючою дозу токсичністю карбоплатину є супресія кісткового мозку.

Алкілюючі засоби є нефазоспецифічними протипухлинними засобами і строгими електрофілами. Як правило, алкілюючі засоби утворюють ковалентні зв'язки за допомогою алкілювання ДНК за нуклеофільними групами молекули ДНК, як-от фосфатні, аміно-,

25 сульфгідрильні, гідроксильні, карбоксильні й імідазольні групи. Таке алкілювання порушує функцію нуклеїнової кислоти, приводячи до загибелі клітин. Приклади алкілюючих засобів включають як необмежуючі приклади азотисті іприти, такі як циклофосфамід, мелфалан і хлорамбуцил; алкілсульфонати, такі як бусульфан; похідні нітрозосечовини, такі як кармустин; і триазени, такі як дакарбазин.

Алкілюючі засоби є нефазоспецифічними протипухлинними засобами і строгими електрофілами. Як правило, алкілюючі засоби утворюють ковалентні зв'язки за допомогою алкілювання ДНК за нуклеофільними групами молекули ДНК, як-от фосфатні, аміно-, сульфгідрильні, гідроксильні, карбоксильні й імідазольні групи. Таке алкілювання порушує функцію нуклеїнової кислоти, приводячи до загибелі клітин. Приклади алкілюючих засобів включають як необмежуючі приклади азотисті іприти, такі як циклофосфамід, мелфалан і хлорамбуцил; алкілсульфонати, такі як бусульфан; похідні нітрозосечовини, такі як кармустин; і триазени, такі як дакарбазин.

35 Циклофосфамід, моногідрат 2-[біс(2-хлоретил)аміно]тетрагідро-2Н-1,3,2-оксазафосфорин-2-оксиду, комерційно доступний у вигляді ін'єктованого розчину або пігулки як цитоксан®. Циклофосфамід показаний як єдиний засіб або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами для лікування злоякісних лімфом, множинної мієломи й лейкозу. Найбільш частими обмежуючими дозу побічними ефектами циклофосфаміду є алопеція, нудота, блювота й лейкопенія.

Мелфалан, 4-[біс(2-хлоретил)аміно]-L-фенілаланін, комерційно доступний у вигляді ін'єктованого розчину або пігулки як алкеран®. Мелфалан призначений для паліативного лікування множинної мієломи й неоперабельних епітеліальних карцином яєчника. Найбільш частим обмежуючим дозу побічним ефектом мелфалану є супресія кісткового мозку.

45 Хлорамбуцил, 4-[біс(2-хлоретил)аміно]бензолбутанова кислота, комерційно доступний у вигляді пігулок лейкерану®. Хлорамбуцил призначений для паліативного лікування хронічного лімфатичного лейкозу й злоякісних лімфом, таких як лімфосаркома, макрофолікулярна лімфома й хвороба Ходжкіна. Найбільш частим обмежуючим дозу побічним ефектом хлорамбуцилу є супресія кісткового мозку.

Бусульфан, 1,4-бутандіолдиметансульфонат, комерційно доступний у вигляді пігулок мілерану®. Бусульфан призначений для паліативного лікування хронічного мієлогенного лейкозу. Найбільш частим обмежуючим дозу побічним ефектом бусульфану є супресія кісткового мозку.

50 Кармустин, 1,3-[біс(2-хлоретил)-1-нітрозосечовина, комерційно доступний у вигляді окремих ампул ліофілізованої речовини як Бікну®. Кармустин призначений для паліативного лікування пухлин головного мозку, множинної мієломи, хвороби Ходжкіна й неходжкінських лімфом у вигляді єдиного засобу або в комбінації з іншими засобами. Найбільш частим обмежуючим дозу побічним ефектом кармустину є пролонгована мієлосупресія.

Дакарбазин, 5-(3,3-диметил-1-триазено)імідазол-4-карбоксамід, комерційно доступний у вигляді окремих ампул речовини як DTIC-Dome®. Дакарбазин призначений для лікування

60

метастазуючої злоякісної меланоми і, в комбінації з іншими засобами, для лікування другої лінії хвороби Ходжкіна. Найбільш частими обмежуючими дозу побічними ефектами дакарбазину є нудота, блювота й анорексія.

Антибіотичними антинеопластичними засобами є нефазоспецифічні засоби, які зв'язуються з ДНК або включаються в ДНК. Як правило, така дія приводить до стабільних комплексів або розриву ланцюгів ДНК, що порушує нормальне функціонування нуклеїнових кислот, приводячи до загибелі клітин. Приклади антибіотичних протипухлинних засобів включають як необмежуючі приклади актиноміцини, такі як дактиноміцин, антрацикліни, такі як даунорубіцин і доксорубіцин; і блеомицини.

Дактиноміцин, також відомий як актиноміцин D, комерційно доступний в ін'єктованій формі як космеген®. Дактиноміцин призначений для лікування пухлини Вільма й рабдоміосаркоми. Найбільш частими обмежуючими дозу побічними ефектами дактиноміцину є нудота, блювота й анорексія.

Даунорубіцин, гідрохлорид (8S-цис-)-8-ацетил-10-[(3-аміно-2,3,6-тридезоксид-α-L-лікогексепіранозил)окси]-7,8,9,10-тетрагідро-6,8,11-тригідрокси-1-метокси-5,12-нафтациндіону, комерційно доступний у вигляді ліпосомальної ін'єктованої форми як дауноксом® або у вигляді ін'єктованого препарату як церубідин®. Даунорубіцин призначений для індукції ремісії для лікування гострого нелімфоцитарного лейкозу й асоційованої з ВІЛ саркоми Капоші на пізніх стадіях. Найбільш частим обмежуючим дозу побічним ефектом даунорубіцину є мієлосупресія.

Доксорубіцин, гідрохлорид (8S,10S)-10-[(3-аміно-2,3,6-тридезоксид-α-L-лікогексепіранозил)окси]-8-гліколю, 7,8,9,10-тетрагідро-6,8,11-тригідрокси-1-метокси-5,12-нафтациндіону, комерційно доступний як ін'єктована форма як рубекс® або АДРІАМІЦИН RDF®. Доксорубіцин перш за все призначений для лікування гострого лімфобластного лейкозу й гострого мієлобластного лейкозу, але також є відповідним компонентом для лікування деяких солідних пухлин і лімфом. Найбільш частим обмежуючим дозу побічним ефектом доксорубіцину є мієлосупресія.

Блеоміцин, суміш цитотоксичних глікопептидних антибіотиків, виділених зі штаму *Streptomyces verticillus*, комерційно доступний як бленоксан®. Блеоміцин показаний як паліативне лікування, у вигляді єдиного засобу або в комбінації з іншими засобами, плоскоклітинної карциноми, лімфоми й карциноми яєчка. Найбільш частими обмежуючими дозу побічними ефектами блеомицину є легенева й шкірна токсичність.

Інгібітори топоізомерази II включають як необмежуючі приклади епіподофілотоксини.

Епіподофілотоксини являють собою фазоспецифічні протипухлинні засоби, що отримуються з рослини мандрагора. Епіподофілотоксини, як правило, діють на клітини у фазах S і G₂ клітинного циклу, формуючи потрійний комплекс з топоізомеразою II і ДНК, викликаючи розриви ланцюгів ДНК. Розриви ланцюгів накопичуються й услід настає загибель клітин. Приклади епіподофілотоксинів включають як необмежуючі приклади етопозид і теніпозид.

Етопозид, 4'-деметилепіподофілотоксин-9[4,6-0-(R)-етиліден-β-D-глюкопіранозид], комерційно доступний у вигляді ін'єктованого розчину або капсули як вепезид® і загальновідомий як VP-16. Етопозид показаний як єдиний засіб або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами для лікування раку яєчок і недрібноклітинного раку легенів. Найбільш частим побічним ефектом етопозиду є мієлосупресія. Вплив лейкопенії зазвичай буває важчим, ніж тромбоцитопенія.

Теніпозид, 4'-деметилепіподофілотоксин-9[4,6-0-(R)-теніліден-β-D-глюкопіранозид], комерційно доступний у вигляді ін'єктованого розчину як Вумон® і загальновідомий як VM-26. Теніпозид показаний як єдиний засіб або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами для лікування гострого лейкозу в дітей. Найбільш частим обмежуючим дозу побічним ефектом теніпозиду є мієлосупресія. Теніпозид може індукувати й лейкопенію, й тромбоцитопенію.

Антиметаболічні антинеопластичні засоби являють собою фазоспецифічні протипухлинні засоби, що діють у S-фазі (синтезу ДНК) клітинного циклу, інгібуючи синтез ДНК або інгібуючи синтез пуринових або піримідинових основ і, таким чином, обмежуючи синтез ДНК. Таким чином, S-фаза не проходить і відбувається загибель клітин. Приклади антиметаболічних протипухлинних засобів включають як необмежуючі приклади фторурацил, метотрексат, цитарабін, меркаптопурин, тіогуанін і гемцитабін.

5-фторурацил, 5-фтор-2,4-(1H,3H)-піримідиндіон комерційно доступний як фторурацил. Введення 5-фторурацилу приводить до інгібування синтезу тимідилату, а також він вбудовується в РНК і ДНК. Як правило, результатом є загибель клітин. 5-фторурацил показаний як єдиний засіб або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами для лікування карциноми молочної залози, товстої кишки, прямої кишки, шлунку й підшлункової залози. Обмежуючими дозу побічними ефектами 5-фторурацилу є мієлосупресія й мукозит. Інші

аналоги фторпіримідинів включають 5-фтордезоксіуридин (флоксуридин) і монофосфат 5-фтордезоксіуридину.

Цитарабін, 4-аміно-1-β-D-арабінофуранозил-2-(1H)-піримідинон, комерційно доступний як цитозар-U® і загальновідомий як Ага-С. Вважають, що цитарабін фазоспецифічно діє на клітини в S-фазі, інгібуючи подовження ланцюга ДНК за допомогою кінцевого включення цитарабіну у зростаючий ланцюг ДНК. Цитарабін показаний як єдиний засіб або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами для лікування гострого лейкозу. Інші аналоги цитидину включають 5-азацитидин і 2',2'-дифтордезоксцитидин (гемцитабін). Цитарабін індукуює лейкопенію, тромбоцитопенію й мукозит.

Меркаптопурин, моногідрат 1,7-дигідро-6H-пурин-6-тіону, комерційно доступний як Пуринетол®. Меркаптопурин фазоспецифічно діє на клітини в S-фазі, інгібуючи синтез ДНК за допомогою ще не встановленого механізму. Меркаптопурин показаний як єдиний засіб або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами для лікування гострого лейкозу. Вважають, що побічними ефектами меркаптопурину у високих дозах є мієлосупресія й мукозит шлунково-кишкового тракту. Відповідним аналогом меркаптопурину є азатіоприн.

Тіогуанін, 2-аміно-1,7-дигідро-6H-пурин-6-тіон, комерційно доступний як таблоїд®. Тіогуанін фазоспецифічно діє на клітини в S-фазі, інгібуючи синтез ДНК за допомогою ще не встановленого механізму. Тіогуанін показаний як єдиний засіб або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами для лікування гострого лейкозу. Найбільш частим обмежуючим дозу побічним ефектом введення тіогуаніну є мієлосупресія, що включає лейкопенію, тромбоцитопенію й анемію. Проте виникають і можуть обмежувати дозу шлунково-кишкові побічні ефекти. Інші аналоги пуринів включають пентостатин, еритрогідроксиналіденін, фосфат флударабіну й кладрибін.

Гемцитабін, моногідрохлорид 2'-дезоксидифторцитидину (β-ізомер), комерційно доступний як гемзар®. Гемцитабін фазоспецифічно діє на клітини у S-фазі й блокує просування клітин через кордон G1/S. Гемцитабін показаний у комбінації з цисплатиною для лікування локального поширеного недрібноклітинного раку легень і у вигляді самостійного засобу для лікування локально поширеного раку підшлункової залози. Найбільш частим обмежуючим дозу побічним ефектом введення гемцитабіну є мієлосупресія, що включає лейкопенію, тромбоцитопенію й анемію.

Метотрексат, N-[4[(2,4-діаміно-6-птеридиніл)метил]метиламіно]бензоїл]-L-глутамінова кислота, комерційно доступний як метотрексат натрію. Метотрексат фазоспецифічно діє на клітини в S-фазі, інгібуючи синтез, репарацію й/або реплікацію ДНК за допомогою інгібування дигідрофолатредуктази, необхідної для синтезу пуринових нуклеотидів і тимідилату. Метотрексат показаний як єдиний засіб або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами для лікування хоріокарциноми, менінгеального лейкозу, неходжкінської лімфоми й карцином молочної залози, голови, шиї, яєчника й сечового міхура. Вважають, що побічними ефектами введення метотрексату є мієлосупресія (лейкопенія, тромбоцитопенія й анемія) й мукозит.

Як інгібітори топоізомерази I доступні або знаходяться в розробці камптотецини, включаючи камптотецин і похідні камптотецину. Вважають, що цитотоксична активність камптотецинів пов'язана з їх інгібуючою дією на топоізомеразу I. Приклади камптотецинів включають як необмежуючі приклади іринотекан, топотекан і різні оптичні форми 7-(4-метилпіперазинометил)-10,11-етилендіокси-20-камптотецину, описані нижче.

Іринотекан HCl, гідрохлорид (4S)-4,11-діетил-4-гідрокси-9-[(4-піперидинопіперидино)-карбонілокси]-1H-пірано[3',4',6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-3,14(4H,12H)-діону, комерційно доступний як ін'єктований розчин камптосара®.

Іринотекан є похідною камптотецину, що зв'язується разом з його активним метаболітом SN-38 з комплексом топоізомерази I-ДНК. Вважають, що цитотоксичність виникає в результаті необоротних подвійних розривів ланцюгів, що викликаються взаємодією потрійного комплексу топоізомерази I:ДНК:іринотекан або SN-38 з ферментами реплікації. Іринотекан призначений для лікування метастазуючої злоякісної пухлини товстої або прямої кишки. Обмежуючими дозу побічними ефектами іринотекану HCl є мієлосупресія, що включає нейтропенію, і дія на ШКТ, що включає діарею.

Топотекан HCl, моногідрохлорид (S)-10-[(диметиламіно)метил]-4-етил-4,9-дигідрокси-1H-пірано[3',4',6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-3,14-(4H,12H)-діону, комерційно доступний як ін'єктований розчин пікамтина®. Топотекан є похідною камптотецину, що зв'язується з комплексом топоізомерази I-ДНК і запобігає зворотному лігуванню одиночних розривів ланцюгів, викликаних топоізомеразою I у відповідь на деформацію скручування молекули ДНК. Топотекан призначений для лікування другої лінії метастазуючих карциноми яєчника й

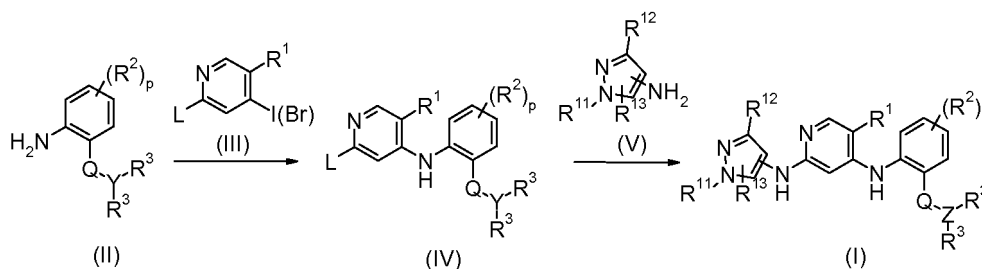
дрібноклітинного раку легенів. Обмежуючим дозу побічним ефектом топотекану HCl є мієлосупресія, переважно нейтропенія.

Наведені нижче схеми ілюструють те, як можна одержувати сполуку за даним винаходом. Вказані конкретні розчинники й умови реакцій також наведені як ілюстрація й не призначені для обмеження.

Схеми

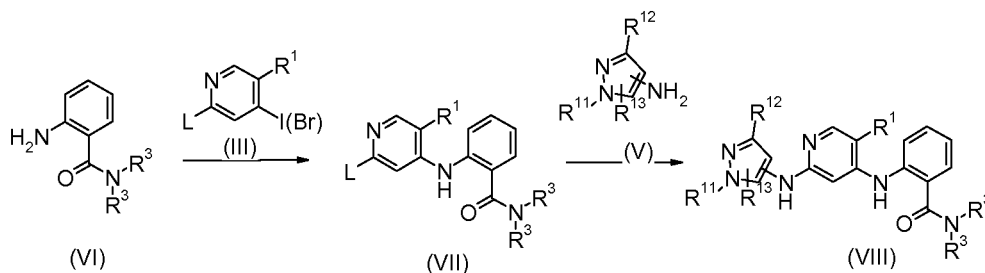
Сполуки формули (I) можна одержувати способами, наведеними в схемі 1 нижче. Сполуки формули (II) і (III) є комерційно доступними, або їх можна синтезувати із застосуванням загальноприйнятих у даній галузі способів. Група L у сполуці (III) є відхідною групою, як-от F або Cl. Сполуки формули (II) і (III) можна піддавати реакції при кип'ятінні із зворотним холодильником або в умовах мікрохвильової печі з одержанням проміжної сполуки (IV). Реакцію приєднання, як правило, виконують із застосуванням полярних протонних розчинників, таких як н-бутанол або ізопропанол. Альтернативно можна використовувати умови реакції приєднання, каталізованих металами. Коли сполука (II) включає функціональну групу, що потребує захисту, наприклад гідроксильну групу або аміногрупу, переважно використовують відповідну захисну групу. Потім сполуку формули (IV) можна піддавати реакції з амінопіразолом (V), який є комерційно доступним або який можна синтезувати із застосуванням загальноприйнятих у даній галузі способів, з одержанням сполуки формули (I). Як правило, реакцію проводять у присутності металевого каталізатора, такого як сіль паладію, а також з відповідним фосфіновим лігандом. Альтернативно реакцію можна проводити з каталітичною кількістю кислоти, як-от соляна або трифтороцтова кислота, й у відповідному розчиннику, такому як вода, 1,4-діоксан або ізопропанол або їх поєднання; реакцію переважно проводять при підвищеній температурі, наприклад, в умовах кип'ятіння із зворотним холодильником або із застосуванням мікрохвильового пристрою. Як правило, кислотний каталізатор відносно сполуки формули (I) наявний у кількості 10-30 моль%.

Схема 1



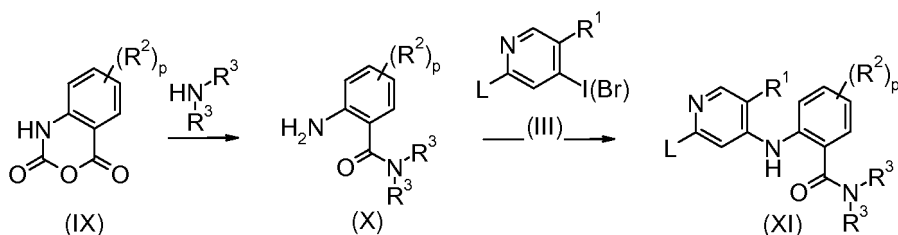
Сполуки формули (VIII) можна зручно одержувати способами, наведеними на схемі 1, але починаючи з відповідного антраніламіду (VI), як наведено на схемі 2.

Схема 2



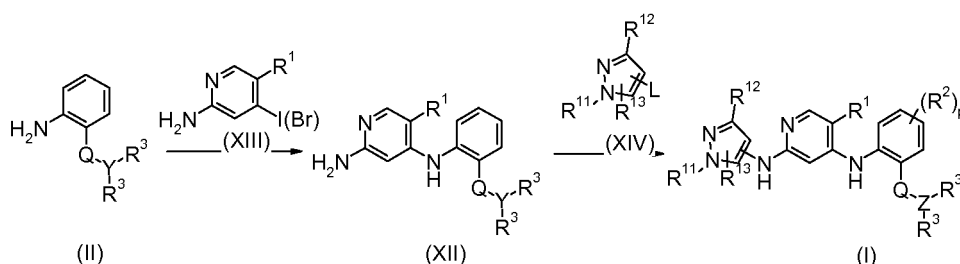
Сполука (VI) може містити додаткові замісники. Наприклад, як показано на схемі 3, у бензоксазину (IX), який є або комерційно доступним, або синтезованим з використанням загальноприйнятих у даній галузі способів, можна виробити розмикання циклу за допомогою аміну з утворенням бензаміду (X), до якого потім можна додавати сполуку (III) з виходом сполуки формули (XI).

Схема 3



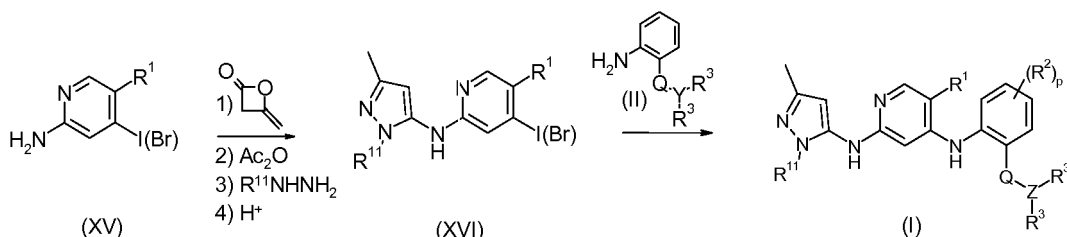
Сполуку формули (XII) можна одержувати за допомогою реакції сполуки формули (II) зі сполукою формули (XIII). Цю реакцію можна виконувати, як описано на схемі 1. Потім сполуки формули (XII) можна піддавати реакції зі сполукою формули (XIV) з одержанням сполук формули (I). Реакцію можна виконувати в інертному розчиннику за наявності металевого каталізатора й відповідного ліганду.

Схема 4



Певні сполуки формули (I) також можна одержувати, як наведено на схемі 5. Спочатку аміногрупу сполуки формули (XV) можна піддавати реакції з дикетеном з подальшим ацилюванням і обробкою гідразиним. Потім за допомогою обробки кислотою можна одержувати сполуку формули (XVI), потім проводити реакцію зі сполукою формули (II) з одержанням сполуки формули (I). Цю останню реакцію можна проводити, як описано на схемі 1.

Схема 5



Сполуку формули (V) можна одержувати за допомогою конденсації заміщеного гідразину (XVIII) з відповідним ціанокетоном (XVII), наприклад, відповідно до способів Honma, T. et al. J. Med. Chem. 2002, Vol. 44 (26), 4628-4640 або Adachi, I. et al. Chemical & Pharmaceutical Bulletin 1987, 35(8), 3235-52, як наведено на схемі 6.

Схема 6

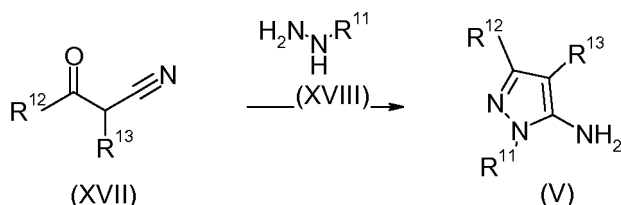
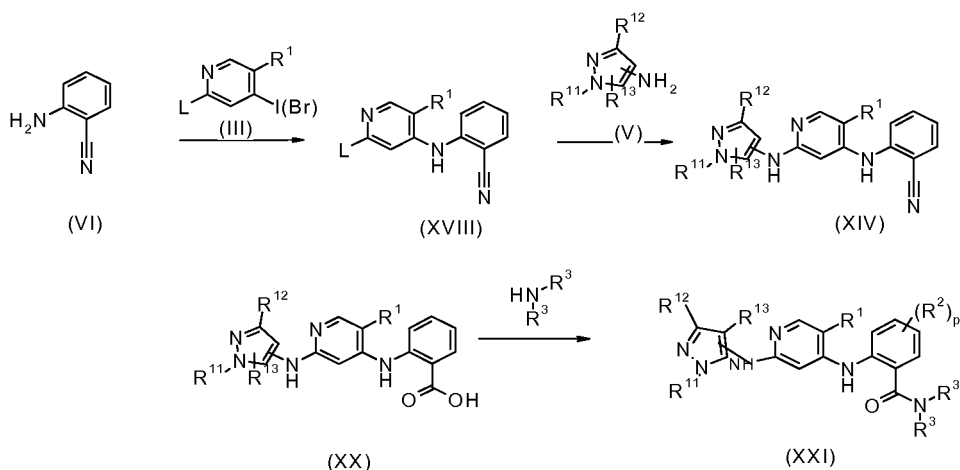


Схема 7

Сполуку формули (XXI) також можна одержувати, як наведено на схемі 7. Нітрил формули (XIV) можна гідролізувати до карбонової кислоти формули (XX), а потім зв'язувати з аміном з одержанням сполук формули (XXI).



Експериментальна частина

Біохімічний аналіз активності FAK

Аналіз 1: мічену GST (мічену глутатіон-S-трансферазою) FAK набували в Invitrogen (PV3832) (www.invitrogen.com). Активність FAK вимірювали за допомогою моніторингу фосфорилювання пептидного субстрату (Ac-RRRRRRSETDDYAEIID-NH₂; (SEQ ID NO: 1) тобто Ac-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Ser-Glu-Thr-Asp-Asp-Tyr-Ala-Glu-Ile-Ile-Asp-NH₂) у присутності радіоактивно міченої АТФ. Для вимірювання активності інгібіторів FAK спочатку одержували сполуку у вигляді 10× вихідного розчину в 10% DMSO. Невелику частину кожного розчину (4 мкл) додавали в 96-лунковий планшет (Corning, 3884). Одержували 6 нМ розчин GST-FAK в 1,1× буфері для реакції, що містить 44 мМ HEPES, pH=7,2, 11 мМ MgCl₂, 2,2 мМ MnCl₂, 1,1 мМ DTT і 0,011% Tween-20. Потім 20 мкл 6 нМ розчину GST-FAK заздалегідь інкубували зі сполукою протягом 30 хвил при кімнатній температурі. Реакцію ініціювали додаванням 16мкл субстратів (62,5 мкМ пептид, 5 мкМ АТФ і 0,02 мКи/мл ³³P-γ-АТФ), одержаних у вказаному вище буфері для реакції. Реакції перед гасінням 40 мкл 1% H₃PO₄ дозволяли протікати протягом 90 хвил. Частину реакційної суміші (60 мкл) переносили у фосфоцелюлозний планшет для фільтрування (Millipore; www.millipore.com, MAPHNOB50) й інкубували протягом 20 хвилин. Планшет фільтрували, тричі промивали з використанням 150 мкл 0,5% H₃PO₄ і сушили при 50°C протягом 30 хвил. Після додавання в планшет 60 мкл Microscint-20 вимірювали радіоактивність і використанням TopCount (PerkinElmer; www.PerkinElmer.com).

Аналіз 2: У лабораторії одержували Flag-His-TEV-FAK1. Повнорозмірну FAK людини з використанням бакуловірусу експресували з N-кінцевими мітками FLAG-6×His з подальшою ділянкою розщеплювання TEV (FLAG-6xHis-TEV-huFAK) у клітинах Sf9. Активність FAK вимірювали за допомогою моніторингу фосфорилювання субстрату LANCE Ultra NH₂-(ULight) - CSETDDYAEIID-COOH (SEQ ID NO: 2) (C = цистеїн S = серин, E = глутамінова кислота, T = треонін, D = аспарагінова кислота, Y = тирозин, A = аланін, I = ізолейцин) (придбаного в Perkin Elmer Life Sciences). Для вимірювання активності інгібіторів FAK спочатку одержували 100× вихідні розчини сполуки в 100% DMSO. Невелику частину розчину кожної сполуки (50 нл) додавали в чистий 384-лунковий планшет для мікротитрування малого об'єму (Greiner 784076). Одержували 1,2 нМ розчин Flag-His-TEV-FAK1 в 1× буфері для реакції, що містить 40мМ Tris/Tris-HCL, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ CHAPS при pH 7,5 з додаванням 1 мМ DTT. 2,5 мкл 1,2 нМ розчину FLAG-FAK додавали в планшети і заздалегідь інкубували зі сполуками протягом 30 хвил при кімнатній температурі. Потім у планшет для ініціації реакції додавали 2,5 мкл розчину субстрату (0,1мкМ специфічного для пептиду FAK P2 субстрату (Lance Ultra NH₂-(ULight)-CSETDDYAEIID-COOH (SEQ ID NO: 2) з Perkin Elmer), 10 мкМ АТФ і 1× буфер для реакції, описаний вище). Після інкубації протягом 120 хвилин при кімнатній температурі реакцію гасили додаванням 5 мкл 20 мМ EDTA і 5 нМ антитіла Eu-Anti-pTyr в 1× буфері для детекції LANCE. Після інкубації протягом 30 хвилин при кімнатній температурі планшет сканували в пристрої Perkin Elmer Viewlux з фільтром збудження 320-340 нм і вимірюючи випускання при 615 нм і 665 нм. Для нормалізації даних використовували співвідношення 665 нм/615 нм.

У наведеній нижче таблиці А надані конкретні дані для сполук з прикладів нижче, які аналізували в одному або обох з наведених вище аналізів. Ці дані в вказаному аналізі отримували щонайменше за один прохід; у повторних аналізах могли отримувати або можуть отримувати дані, які до деякої міри варіюють відносно цих даних.

Таблиця А

№ прикладу	Аналіз 1 PXC ₅₀ TRF FAK	Аналіз 2 PXC ₅₀ TRF FAK Н 31284А
1	8,7	7,8
2	8,8	8
3	9,2	8,3
4	9	8,2
5	9	8,1
6	8,9	8,3
7	9,1	8
8	9,2	8,3
9	9	8,2
10	9,1	8
11	8,7	8,2
12	8,6	8,3
13	9,3	8,7
14	8,6	7,7
15	8,6	7,7
16	8,9	7,7
17	8,9	7,4
18	8	
19	8,3	7,2
20	8	7,4
21	8,5	7,2
22	7,5	6,6
23	7,1	6,7
24	8,2	7,2
25	8,6	7,5
26	9,4	8,4
27	8,7	8,1
28	9,4	8,6
29	9,3	8,7
30	9,4	8,8
31	8,4	
32	9,4	9
33	9,4	
34	9,3	
36	9,4	8,8
37	8,4	7,7
38	6,6	6
39	9,4	8,3
40	8,9	8,6
41	9,4	8,7
42	7,9	7,3
43	8,3	7,6
44	8,2	7,2
45	8	7,2
46		7,9
47		8,6
49		7,2
50		7,9
51		7,7
52		8,2
53		7,4
54		7,5
55		8
56		7,8

Таблиця А

№ прикладу	Аналіз 1 PXC ₅₀ TRF FAK	Аналіз 2 PXC ₅₀ TRF FAK H 31284A
58		7,3
59	9,2	8,3
60		7,9
61		7,6
62		
63		7,3
64		7,1
65		7,8
66	8,7	7,5
67	7,2	8,3
69		8,6
70		8,2
71		8,2
72		8,6
73		8,9

Хімічні приклади

5 Наведені нижче хімічні приклади подані лише з ілюстративними цілями й не призначені для обмеження обсягу даного винаходу. Сполуки названі з використанням програмного забезпечення ACD Name (Advanced Chemistry Development, www.acdlabs.com). Всі сполуки для описаного вище біохімічного аналізу мають pIC₅₀ більшу 6,5.

10 Мас-спектрометр з одним квадруполем PE Sciex API 150 (PE Sciex, Thornhill, Ontario, Canada) діяв з використанням іонізації розпилюванням в електричному полі в режимі детекції позитивних іонів. Розпилюваний газ отримували з генератора чистого повітря (Balston Inc., Haverhill, MA; www.parker.com) і випускали при 45699,5227 кг/м², а загороджувальним газом був високочистий азот, що подається з судини Дьюара з рідким азотом при 35153,479 кг/м². Напруга, що подавалася до голки для електророзпилювання, складала 4,8 кВ. Вихідний отвір встановлювали на 25 В і сканування мас-спектрометра проводили при швидкості 0,5 скан/сек з використанням кроку маси 0,2 а.е.м. і збираючи дані профілю.

15 Спосіб А, LCMS. Зразки вводили у мас-спектрометр з використанням автодозатора CTC PAL (LEAP Technologies, Carrboro, NC), обладнаного 10 мкл уприскувачем Hamilton, що проводить ін'єкцію в 10-портовий інжекторний клапан Valco. Насос BEPX був Shimadzu LC-10ADvp (Shimadzu Scientific Instruments, Columbia, MD), що функціонує при 0,3 мл/хвил і лінійному градієнті від 4,5% А до 90% В протягом 3,2 хвил. з утриманням 0,4 хвил. Рухлива фаза складалася з 100% (H₂O 0,02% TFA) в судині А і 100% (CH₃CN 0,018% TFA) в судині В. Нерухома фаза є Aquasil (C18), а розміри колонки є 1 мм × 40 мм. Детекцію проводили за допомогою УФ-опромінення при 214 нм, випарного світлорозсіювання (ELSD) і MS.

25 Спосіб В, LCMS. Альтернативно використовували аналітичну систему BEPX Agilent 1100 з LC/MS та її експлуатували при 1 мл/хвил і лінійному градієнті від 5% А до 100% В протягом 2,2 хвил з утриманням 0,4 хвил. Рухлива фаза складалася з 100% (H₂O 0,02% TFA) в судині А і 100% (CH₃CN 0,018% TFA) в судині В. Нерухома фаза була Zorbax (C8) з розміром часток 3,5 мкм, а розміри колонки складала 2,1 мм × 50 мм. Детекцію проводили за допомогою УФ-опромінення при 214 нм, випарного світлорозсіювання (ELSD) і MS.

30 Спосіб В, LCMS. Альтернативно використовували MDSSCIEX API 2000, обладнане капілярною колонкою (50×4,6 мм, 5 мкм). BEPX проводили на системі CEPX серії Agilent-1200, обладнаній колонкою Zorbax SB-C18 (50×4,6 мм, 1,8 мкм), проводячи елюцію буфером CH₃CN:амоній ацетат. Реакції проводили в мікрохвильовій печі (CEM, Discover).

35 іСпектри ¹H-ЯМР (далі в цьому документі "ЯМР") отримували при 400 МГц із застосуванням пристрою Bruker AVANCE 400 MHz із застосуванням ACD Spect manager версії 10 для обробки. Вказані мультиплетності є: s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квартет, m = мультиплет, dd = подвійний дублет, dt = подвійний триплет тощо, а br означає широкий сигнал.

40 Аналітична BEPX: Продукти аналізували за допомогою системи для аналітичної хроматографії Agilent 1100 з колонкою Zorbax XDB-C18 4,5×75 мм (3,5 мкм) при 2 мл/хвил з 4 хвил градієнтом від 5% CH₃CN (0,1% мурашина кислота) до 95% CH₃CN (0,1% мурашина кислота) в H₂O (0,1% мурашина кислота) і з утриманням 1 хвил.

Препаративна BEPX: Продукти очищали із застосуванням системи для препаративної

хроматографії Gilson з колонкою I. D. YMC CombiPrep ODS-A column 75×30 мм (5 мкм) (www.waters.com) при 50 мл/хвил з 10 хвил градієнтом від 5% CH₃CN (0,1% мурашина кислота) до 95% CH₃CN (0,1% мурашина кислота) в H₂O (0,1% мурашина кислота) і утриманні 2 хвил; альтернативно продукти очищували із застосуванням системи для препаративної

5 хроматографії Agilent 1100 з колонкою Gemini C18 100×30 мм (5 мкм) при 60 мл/хвил з 10 хвил градієнтом від 5% CH₃CN (0,1% мурашина кислота) до 95% CH₃CN (0,1% мурашина кислота) в H₂O (0,1% мурашина кислота) і утриманням 2 хвил.

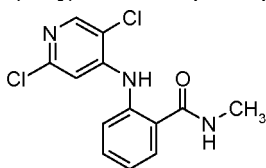
Препаративну хроматографію з нормальними фазами проводили із застосуванням системи Analogix IntelliFlash 280 з колонками SuperFlash Septra Si 50. Альтернативно ВЕРХ з оберненою

10 фазою проводили на Agilent з використанням колонки Zorbax SB - C18 (21,2×250 мм, 7 мкм), проводячи елюцію буфером CH₃CN:амоній ацетат (10 мкМ) при pH 6,8.

Приклади

Приклад 1

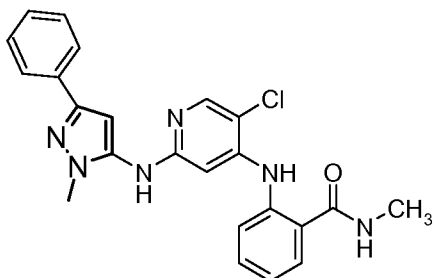
1a) 2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]-N-метилбензамід



У 150-мл пробірку, що закривається, поміщали 2,5-дихлор-4-йодопіридин (3,5 г, 12,78 ммоль), 2-аміно-N-метилбензамід (1,919 г, 12,78 ммоль) і трикалійфосфат (8,14 г, 38,3 ммоль) в 1,4-діоксані (100 мл). Реакційну суміш дегазували азотом протягом 10 хвил. Додавали простий

20 біс(2-дифенілфосфіно)феніловий ефір (DPEPhos, 0,688 г, 1,278 ммоль) і Pd(OAc)₂ (0,115 г, 0,511 ммоль) і реакційну суміш нагрівали в масляній бані при 120°C протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт, який промивали діоксаном. Розчинник випаровували насуху й тверду речовину промивали EtOH (10 мл ×3) з одержанням 2,14 г (56%) продукту у вигляді майже білої твердої речовини.

1b) 2-[5-хлор-2-(2-метил-5-феніл-2H-піразол-3-іламіно)піридин-4-іламіно]-N-метилбензамід

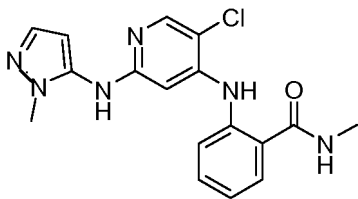


У 50-мл пробірку, що закривається, поміщали Pd(OAc)₂ (18 мг, 0,08 ммоль) і 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (BINAP, 50 мг, 0,08 ммоль) у 1,4-діоксані (10 мл). Суміш дегазували із застосуванням азоту, що барботувався, протягом 40 хвил і нагрівали при 50°C протягом 1 години. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури, після чого в атмосфері інертного газу додавали 2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]-N-метилбензамід (300 мг, 1,01 ммоль), 2-метил-5-феніл-2H-піразол-3-іламін (704 мг, 4,06 ммоль) і карбонат цезію (960 мг, 2,96 ммоль). Пробірку закривали й нагрівали при 120°C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску й неочищений продукт очищували за допомогою

30 колонкової хроматографії (сілікагель, що елюється дихлорметаном-метанолом (DCM-MeOH), 99:1 з подальшим очищенням за допомогою препаративної TLC з одержанням бажаної сполуки у вигляді майже білої твердої речовини (25 мг, 5%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2,76 (д, 3H, J=4,52 Гц), 3,68 (с, 3H), 6,69 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 7,07-7,14 (м, 1H), 7,25-7,31 (м, 1H), 7,36-7,42 (м, 2H), 7,46-7,53 (м, 1H), 7,63 (д, 1H, J=8,08 Гц), 7,69 (д, 1H, J=7,4 Гц), 7,75 (д, 2H, J=7,16 Гц), 8,04 (с, 1H), 8,69 (уш.с, 1H), 8,81 (с, 1H), 10,13 (с, 1H). LC-MS розраховували для C₂₃H₂₁ClN₆O (M+H), 433,15, виявили 433,3. Чистота при ВЕРХ складала 96% при λ=200 нм і 99% при λ=260 нм.

Приклад 2

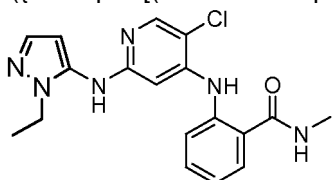
2-[(5-хлор-2-[(1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл)аміно]-N-метилбензамід



Суміш 2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]-N-метилбензаміду (100 мг, 0,338 ммоль), 5-аміно-1-метил-1H-піразолу (65,6 мг, 0,675 ммоль), Cs_2CO_3 (220 мг, 0,675 ммоль), трис(добензиліденацетон) дипаладію (0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 61,8 мг, 0,068 ммоль) і 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантену (Xantphos, 48,8 мг, 0,084 ммоль) нагрівали при 150°C в мікрохвильовій печі протягом 30 хвил. Реакційну суміш фільтрували й фільтрат концентрували й одержаний неочищений продукт очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою і продукт обробляли 2 Н HCl з одержанням 34 мг продукту у вигляді солі HCl (24%). LCMS (ES) $m/z=357,1$ ($\text{M}+\text{H}$); ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,01 (с, 1H), 7,76-7,74 (м, 1H), 7,62-7,61 (м, 2H), 7,55 (д, $J=2$ Гц, 1H), 7,42-7,39 (м, 1H), 6,52 (с, 1H), 6,33 (д, $J=2$ Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,91 (с, 3H).

Приклад 3

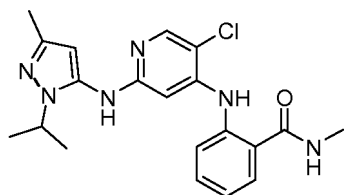
2-((5-хлор-2-[(1-етил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл)аміно)-N-метилбензамід



Вказану в заголовку сполуку одержували по суті, як описано в прикладі 2, за винятком використання 5-аміно-1-етил-1H-піразолу замість 5-аміно-1-метил-1H-піразолу. LCMS (ES) $m/z=371,1$ ($\text{M}+\text{H}$); ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,06 (м, 1H), 7,77-7,61 (м, 4H), 7,44-7,40 (м, 1H), 6,61 (м, 1H), 6,40 (с, 1H), 4,17-4,10 (м, 2H), 2,91 (с, 3H), 1,40 (триплет, $J=7,2$ Гц, 3H).

Приклад 4

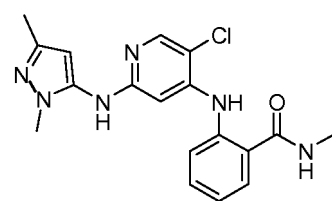
2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-N-метилбензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом за прикладом 2, за винятком використання 5-аміно-1-ізопропіл-1H-піразолу замість 5-аміно-1-метил-1H-піразолу. LCMS (ES) $m/z=399,2$ ($\text{M}+\text{H}$); ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,06 (с, 1H), 7,78-7,76 (м, 1H), 7,65-7,63 (м, 2H), 7,45-7,38 (м, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,70-4,55 (м, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,34 (с, 1H), 1,47 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

Приклад 5

2-((5-хлор-2-[(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл)аміно)-N-метилбензамід

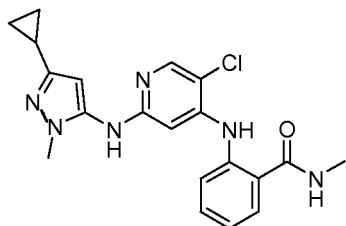


Зазначену в заголовку сполуку одержували способом за прикладом 2, за винятком використання 5-аміно-1-метил-3-метил-1H-піразолу замість 5-аміно-1-метил-1H-піразолу. LCMS (ES) $m/z=371,1$ ($\text{M}+\text{H}$); ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,12 (с, 1H), 7,78-7,76 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,66-7,64 (м, 2H), 7,45-7,41 (м, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,38 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,91 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

Приклад 6

2-((5-хлор-2-[(3-циклопропіл-1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл)аміно)-N-

метилбензамід

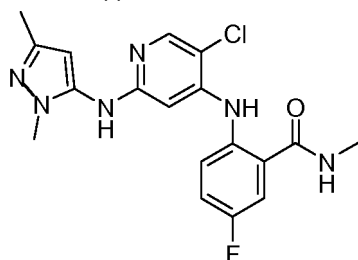


Зазначену в заголовку сполуку одержували способом за прикладом 2, за винятком використання 5-аміно-3-циклопропіл-1-метил-1H-піразолу замість 5-аміно-1-метил-1H-піразолу.

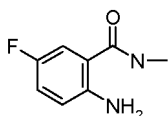
5 LCMS (ES) $m/z=397,1$ ($M+H$); 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,06 (с, 1H), 7,78-7,76 (м, 1H), 7,64-7,62 (м, 2H), 7,44-7,40 (м, 1H), 6,57 (с, 1H), 6,15 (с, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,91 (с, 3H), 1,97-1,90 (м, 1H), 1,04-1,00 (м, 2H), 0,79-0,76 (м, 2H).

Приклад 7

2-((5-хлор-2-((1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)аміно)-4-піридиніл)аміно)-5-фтор-N-метилбензамід



7a) 2-аміно-5-фтор-N-метилбензамід



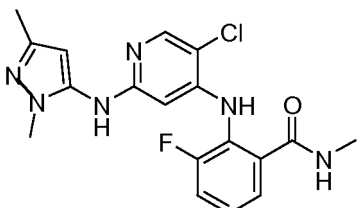
6-фтор-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-діон (200 мг, 1,104 ммоль) розчиняли в безводному тетрагідрофурани (THF) (10 мл), після чого додавали метиламін (3,31 мл, 6,63 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали на силікагелі (Biotage, 40% EtOAc/гексен) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (120 мг, 65%) у вигляді білої твердої речовини. LC-MS (ES) $m/z=169,1$ ($M+H$)⁺

7b) 2-((5-хлор-2-((1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)аміно)-4-піридиніл)аміно)-5-фтор-N-метилбензамід

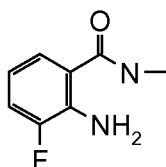
Зазначену в заголовку сполуку одержували у вигляді білої твердої речовини, спочатку проводячи реакцію 2-аміно-5-фтор-N-метилбензаміду з 2,5-дихлор-4-йодопіридином з утворенням 2-((2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно)-5-фтор-N-метилбензаміду по суті відповідно до способу для проміжної сполуки 1, потім проводячи реакцію цієї проміжної сполуки з 1,3-диметил-1H-піразол-5-аміном по суті відповідно до способу прикладу 2.: LC-MS (ES) $m/z=389,1$ ($M+H$)⁺, 1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 8,01 (с, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,38 (м, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,18 (с, 1H), 3,69 (с, 3H), 2,89 (с, 3H), 2,24 (с, 3H)

Приклад 8

2-((5-хлор-2-((1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)аміно)-4-піридиніл)аміно)-3-фтор-N-метилбензамід



8a) 2-аміно-3-фтор-N-метилбензамід



2-аміно-3-фторбензонітрил (3,8 г, 27,9 ммоль) розчиняли в етанолі, воді (15 мл) і THF (0,3 мл), додавали гідроксид калію (7,83 г, 140 ммоль). Суміш нагрівали при 85°C протягом 12 годин, охолоджували й фільтрували. Фільтрат концентрували й залишок розчиняли в дихлорметані (DCM, 50 мл). Потім додавали діізопропілетиламін (19,50 мл, 112 ммоль) з подальшим додаванням метиламіну (20,94 мл, 41,9 ммоль) і бром-трис-піролідиногексафторфосфату фосфонію (PyBOP, 21,79 г, 41,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, промивали насиченим сольовим розчином і сушили над MgSO₄. Розчинник видаляли й залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (20% EtOAc/Гексан) з одержанням 1,5 г (35% вихід) проміжної сполуки а.

8b) 2-({5-хлор-2-[(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл}аміно)-3-фтор-N-метилбензамід

Зазначену в заголовку сполуку одержували у вигляді білої твердої речовини відповідно до способу прикладу 7, за винятком використання 2-аміно-3-фтор-N-метилбензаміду замість 2-аміно-5-фтор-N-метилбензаміду: LC-MS (ES) m/z=389,1 (M+H)⁺, ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 8,01 (с, 1H), 7,50 (м, 3H), 6,14 (с, 1H), 5,87 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,89 (с, 3H), 2,22 (с, 3H)

2-[[5-хлор-2-(амінопіразол)-4-піридиніл]аміно]бензамідні сполуки, що ілюструються в таблиці 1, одержували з різних 2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]метилбензамідів і амінопіразолів по суті відповідно до способу прикладу 7. У наведених нижче таблицях пунктирні лінії вказують точки приєднання. Таким чином, для прикладу 9 сполука відповідає наступній структурі:

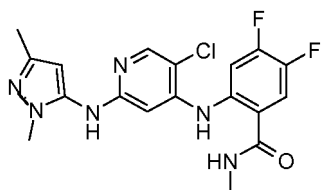
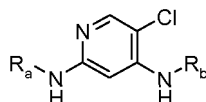
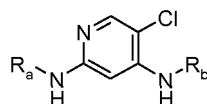


Таблица 1



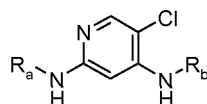
Приклад	Назва	Ra	Rb	Дані
9	2-({5-хлор-2-[(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл}аміно)-4,5-дифтор-N-метилбензамід			LC-MS (ES) m/z=407,1 (M+H) ⁺ , ¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ 8,04 (с, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,28 (с, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,89 (с, 3H), 2,72 (с, 3H)
10	2-({5-хлор-2-[(1-етил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл}аміно)-4,5-дифтор-N-метилбензамід			LC-MS (ES) m/z=460,1 (M+H) ⁺ , ¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ 8,00 (с, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,59 (м, 2H), 6,56 (с, 1H), 6,33 (с, 1H), 4,11 (м, 2H), 2,90 (м, 3H), 1,38 (м, 3H)
11	5-хлор-2-({5-хлор-2-[(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл}аміно)-N-метилбензамід			LC-MS (ES) m/z=407,0 (M+H) ⁺ , ¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ 8,03 (с, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,61 (м, 2H), 6,56 (с, 1H), 6,23 (с, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,90 (с, 3H), 2,26 (с, 3H)

Таблиця 1



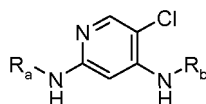
Приклад	Назва	Ra	Rb	Дані
12	5-хлор-2-({5-хлор-2-[(1-етил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл}аміно)-N-метилбензамід			LC-MS (ES) m/z=407,0 (M+H) ⁺ , ¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ 8,00 (с, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,59 (м, 3H), 6,50 (с, 1H), 6,32 (м, 1H), 4,10 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).
13	2-({5-хлор-2-[(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл}аміно)-N-метилбензамід			LC-MS (ES) m/z=384,8 (M+H) ⁺ , ¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ м.д. 8,01 (с, 1H), 7,76-7,74 (м, 1H), 7,62-7,61 (м, 2H), 7,41-7,37 (м, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,07-4,01 (м, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,35 (триплет, J=7,2 Гц, 3H).
14	2-[(5-хлор-2-{{3-(1,1-диметилетил)-1-метил-1H-піразол-5-іл}аміно})-4-піридиніл]аміно)-N-метилбензамід			LCMS (ES) m/z=412,8 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ м.д. 8,05 (с, 1H), 7,75-7,72 (м, 1H), 7,60-7,58 (м, 2H), 7,40-7,35 (м, 1H), 6,52 (с, 1H), 6,27 (с, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,91 (с, 3H), 1,30 (с, 9H).
15	2-[(5-хлор-2-{{1-етил-3-(гідроксиметил)-1H-піразол-5-іл}аміно})-4-піридиніл]аміно)-N-метилбензамід			LCMS (ES) m/z=401,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ м.д. 7,99 (с, 1H), 7,75-7,73 (м, 1H), 7,61-7,59 (м, 2H), 7,39-7,35 (м, 1H), 6,58 (с, 1H), 6,31 (с, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,08-4,03 (м, 2H), 2,91 (с, 3H), 1,36 (триплет, J=7,2 Гц, 6H).
16	2-[(5-хлор-2-{{1-(2-гідроксіетил)-3-метил-1H-піразол-5-іл}аміно})-4-піридиніл]аміно)-N-метилбензамід			LCMS (ES) m/z=401,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ м.д. 8,07 (с, 1H), 7,78-7,76 (м, 1H), 7,65-7,63 (м, 2H), 7,43-7,39 (м, 1H), 6,69 (с, 1H), 6,31 (с, 1H), 4,18 (триплет, J=5,2 Гц, 2H), 3,85 (триплет, J=5,2 Гц, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,32 (с, 3H).
17	етил-5-{{5-хлор-4-{{2-[(метиламіно)-карбоніл]феніл}аміно}-2-піридиніл}аміно)-1-етил-1H-піразол-3-карбоксилат			LCMS (ES) m/z=443,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ м.д. 8,02 (с, 1H), 7,75-7,74 (м, 1H), 7,62-7,60 (м, 2H), 7,40-7,36 (м, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,41-4,36 (м, 2H), 4,19-4,14 (м, 2H), 2,91 (с, 3H), 1,43-1,37(м, 6H).

Таблиця 1



Приклад	Назва	Ra	Rb	Дані
18	5-{{5-хлор-4-{{2-[(метиламіно)-карбоніл]феніл}-аміно}-2-піридиніл}аміно}-1-етил-1H-піразол-3-карбонова кислота			LCMS (ES) m/z=415,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ м.д. 8,02 (с, 1H), 7,78-7,76 (м, 1H), 7,65-7,63 (м, 2H), 7,44-7,40 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,20-4,14 (м, 2H), 2,91 (с, 3H), 1,42 (триплет, J=6,8 Гц, 3H).
19	5-{{5-хлор-4-{{2-[(метиламіно)-карбоніл]феніл}-аміно}-2-піридиніл}аміно}-1-етил-N-(метилокси)-1H-піразол-3-карбоксамід			LCMS (ES) m/z=444,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ м.д. 8,01 (с, 1H), 7,76-7,74 (м, 1H), 7,63-7,62 (м, 2H), 7,41-7,37 (м, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,16-4,13 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,91 (с, 3H), 1,42 (триплет, J=6,8 Гц, 3H).
20	5-{{5-хлор-4-{{2-[(метиламіно)-карбоніл]феніл}-аміно}-2-піридиніл}аміно}-1-етил-N-метил-1H-піразол-3-карбоксамід			LCMS (ES) m/z=428,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ м.д. 8,01 (с, 1H), 7,76-7,74 (м, 1H), 7,62-7,61 (м, 2H), 7,41-7,38 (м, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,16-4,10 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,91 (с, 3H), 1,42 (триплет, J=7,2 Гц, 3H).
21	2-[[5-хлор-2-{{3-метил-1-(2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-5-іл}аміно}-4-піридиніл}аміно]-N-метилбензамід			LCMS (ES) m/z=439,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ м.д. 8,00 (с, 1H), 7,76-7,74 (м, 1H), 7,62-7,58 (м, 2H), 7,40-7,36 (м, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,25 (с, 1H), 4,82-4,76 (кв., J=8,4 Гц, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,27(с, 3H).
22	2-[[5-хлор-2-{{1-(1-метил-4-піперидиніл)-1H-піразол-5-іл}аміно}-4-піридиніл}аміно]-N-метилбензамід			LCMS (ES) m/z=440,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ м.д. 8,04 (с, 1H), 7,75-7,73 (м, 1H), 7,61-7,57 (м, 3H), 7,42-7,38 (м, 1H), 6,45 (с, 1H), 6,33 (с, 1H), 4,60-4,50 (м, 1H), 3,67-3,63 (м, 2H), 3,25-3,15 (м, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,90 (с, 3H), 2,40-2,12 (м, 4H).

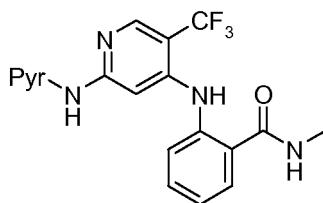
Таблиця 1



Приклад	Назва	Ra	Rb	Дані
23	2-{{5-хлор-2-{{1-[2-(диметиламіно) етилу]-3-метил-1H-піразол-5-іл}аміно}-4-піридиніл}аміно}-N-метилбензамід			LCMS (ES) m/z=428,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ м.д. 8,06 (с, 1H), 7,76-7,74 (м, 1H), 7,62-7,61 (м, 2H), 7,43-7,38 (м, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,18 (с, 1H), 4,41-4,38 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,63-3,60 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,98 (с, 6H), 2,91 (с, 3H), 2,25 (с, 3H).
24	5-{{5-хлор-4-{{2-[[метиламіно)-карбоніл]феніл}-аміно)-2-піридиніл}аміно}-N-[2-(диметиламіно)-етил]-1-етил-1H-піразол-3-карбоксамід			LCMS (ES) m/z=485,2 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ м.д. 8,03 (с, 1H), 7,76-7,74 (м, 1H), 7,62-7,60 (м, 2H), 7,40-7,35 (м, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,56 (с, 1H), 4,16-4,14 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 3,77 (триплет, J=6,0 Гц, 2H), 3,38 (триплет, J=6,0 Гц, 2H), 2,99(с, 6H), 2,91 (с, 3H), 1,42 (триплет, J=7,2 Гц, 3H).
25	5-{{5-хлор-4-{{2-[[метиламіно)карбоніл]-феніл}аміно)-2-піридиніл}аміно}-N-[2-(диметиламіно)-етил]-1-етил-N-метил-1H-піразол-3-карбоксамід			LCMS (ES) m/z=499,2 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ м.д. 8,04 (с, 1H), 7,76-7,74 (м, 1H), 7,62-7,60 (м, 2H), 7,40-7,35 (м, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,52 (с, 1H), 4,16-4,10 (м, 2H), 3,95-3,90 (м, 1H), 3,58-3,40 (м, 5H), 3,20-3,15 (м, 1H), 3,03 (с, 6H), 2,91 (с, 3H), 1,42 (триплет, J=7,2 Гц, 3H).
26	2-{{5-хлор-2-{{1,3-диметил-1H-піразол-4-іл}аміно}-4-піридиніл}аміно}-N-метилбензамід			LC-MS (ES) m/z=371,1 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ 7,88 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,64 (м, 2H), 7,40 (м, 1H), 6,58 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,92 (с, 3H), 2,18 (с, 3H)
27	2-{{5-хлор-2-{{1,3-диметил-1H-піразол-4-іл}аміно}-4-піридиніл}аміно}-N-метилбензамід			LC-MS (ES) m/z=425,0 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ 7,98 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,40 (м, 1H), 6,58 (с, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,91 (с, 3H)

2-{{5-трифторметил-2-(амінопіразол)-4-піридиніл}аміно}бензамідні сполуки, що ілюструються в таблиці 2, одержували з 2-{{2-хлор-5-трифторметил-4-піридиніл}аміно}метилбензаміду й відповідного амінопіразолу по суті відповідно до способу прикладу 2.

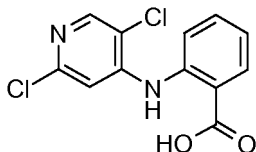
Таблиця 2



Приклад	Назва	Pyr	Дані
28	2-[[2-[(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)аміно]-5-(трифторметил)-4-піридиніл]аміно]-N-метилбензамід		LC-MS (ES) m/z=405,1 (M+H) ⁺
29	2-[[2-[(1-етил-1H-піразол-5-іл)аміно]-5-(трифторметил)-4-піридиніл]аміно]-N-метилбензамід		LC-MS (ES) m/z=405,1 (M+H) ⁺
30	N-метил-2-[[2-[(3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл)аміно]-5-(трифторметил)-4-піридиніл]аміно]бензамід		LC-MS (ES) m/z=433,2 (M+H) ⁺
31	2-[[2-[(1-2-(диметиламіно)етил)-3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-5-(трифторметил)-4-піридиніл]аміно]-N-метилбензамід		LC-MS (ES) m/z=462,2 (M+H) ⁺
32	2-[[2-[(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-5-(трифторметил)-4-піридиніл]аміно]-N-метилбензамід		LCMS (ES) m/z=419,2 (M+H)
33	N-метил-2-[[2-[(3-метил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)аміно]-5-(трифторметил)-4-піридиніл]аміно]бензамід		LCMS (ES) m/z=467,1 (M+H)
34	2-[[2-[(1-(2-гідроксіетил)-3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-5-(трифторметил)-4-піридиніл]аміно]-N-метилбензамід		LCMS (ES) m/z=435,1 (M+H)

Проміжна сполука 1

2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]бензойна кислота

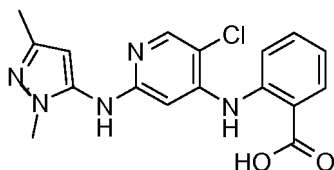


- 5 Суміш 2,5-дихлор-4-йодопіридину (10 г, 36,5 ммоль), 2-амінобензойної кислоти (4,85 г, 35,4 ммоль), DPEPhos [простий біс(2-дифенілфосфінофеніловий)ефір] (1,6 г, 2,97 ммоль), ацетату

паладію (II) (160 мг, 0,713 ммоль) і K_3PO_4 (20 г, 94 ммоль) дегазували й нагрівали при 120°C (температура масляної бані) протягом 20 годин. Через 20 годин, LCMS показала, що витратилося 33% (відносно бажаного продукту) вихідної речовини. До суміші додавали додаткові 160 мг $Pd(OAc)_2$ і нагрівали до 120°C протягом додаткових 24 годин. LCMS продемонструвала завершення конверсії. Суміш охолоджували до кімнатної температури, з подальшою фільтрацією й відмиванням EtOAc. Тверду речовину підкисляли до pH=7-8 з подальшою фільтрацією. Проте суміш була пастою, й зібрану тверду речовину не можна було повністю висушити. Тверду речовину (11 г) підкисляли 6 Н HCl до pH=1. Одержану пасту фільтрували й промивали водою і TBME. Тверду речовину сушили у вакуумі над P_2O_5 протягом 2 діб з одержанням вказаної в заголовку сполуки (7,32 г, 60,2% вихід). MS: $M(C_{12}H_8Cl_2N_2O_2)=283,11$, $(M+H)^+=283,8$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ м.д. 13,6 (с, 1H), 10,2 (с, 1H), 8,3 (с, 1H), 8,0 (д, 1H), 7,6 (кв., 2H), 7,3 (с, 1H), 7,2 (м, 1H).

Приклад 35

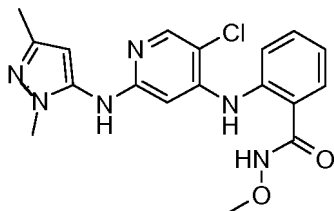
2-({5-хлор-2-[(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл}аміно)бензойна кислота



У пробірку для створення тиску поміщали 2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]бензойну кислоту (1,0 г, 3,53 ммоль), 1,3-диметил-1H-піразол-5-амін (0,589 г, 5,30 ммоль) (\pm)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафталін (0,330 г, 0,530 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій (0) ($Pd_2(dba)_3$, 0,162 г, 0,177 ммоль) і трет-бутоксид натрію (0,849 г, 8,83 ммоль) в 1,4-діоксані (30 мл). Пробірку дегазували N_2 і закривали й реакційну суміш нагрівали в масляній бані при 120°C протягом 18 годин. Реакційну суміш випаровували насуху у високому вакуумі. Залишок повертали у водний розчин і pH доводили до значень \approx від 4 до 5 із застосуванням 6,0 Н сірчаної кислоти. Реакційну суміш концентрували насуху й одержану тверду речовину розчиняли в MeOH і очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини (285 мг, 21% вихід). MS: $M(C_{17}H_{16}ClN_5O_2)=357,79$, $(M+H)^+=358,360$.

Приклад 36

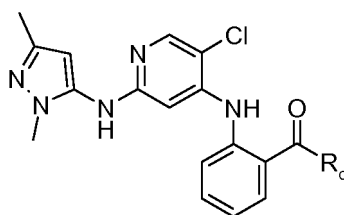
2-({5-хлор-2-[(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл}аміно)-N-(метилокси)бензамід



У судину поміщали 3-({5-хлор-2-[(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл}аміно)бензойну кислоту (100 мг, 0,279 ммоль), гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду (53,6 мг, 0,279 ммоль) і гідроксибензотриазол (42,8 мг, 0,279 ммоль) у N,N-диметилформаміді (DMF, 1,0 мл) і вміст перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил. До цієї суміші додавали гідрохлорид метоксиламіну (23,34 мг, 0,279 ммоль) і перемішування продовжували протягом додаткових 10 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C. Додавали діізопропілетиламін (DIEA, 0,098 мл, 0,559 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Кінцеву неочищену речовину очищали із застосуванням ВЕРХ з оберненою фазою, (Gilson) елюювали CH_3CN/H_2O 0,1% мурашиною кислотою з виходом 15 мг (18% вихід) MS: $M(C_{18}H_{19}ClN_6O_2)=386,84$, $(M+H)^+=387$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8,16 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,50-7,66 (м, 2H), 7,11-7,25 (м, 1H), 6,62 (с, 1H), 5,99 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,55-3,70 (с, 3H), 2,11-2,26 (с, 3H).

2-({5-хлор-2-[(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл}аміно)-N-алкіл-N-(алкілілокси)бензамідні сполуки, що ілюструються в таблиці 3, одержували з 3-({5-хлор-2-[(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл}аміно)бензойної кислоти й аміноспиртів по суті відповідно до способу прикладу 36.

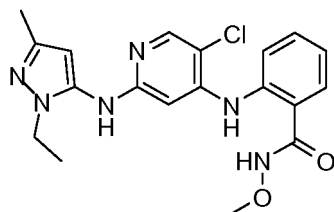
Таблиця 3



Приклад	Назва	Rc	Дані
37	2-((5-хлор-2-[(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)-аміно]-4-піридиніл)-аміно)-N-метил-N-(метилокси)-бензамід		LC-MS (ES) m/z=387 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8,16 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,50-7,66 (м, 2H), 7,11-7,25 (м, 1H), 6,62(с, 1H), 5,99 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,55-3,70 (с, 3H), 2,11-2,26 (с, 3H)
38	2-((5-хлор-2-[(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)-аміно]-4-піридиніл)-аміно)-N-[[2-(диметил-аміно)етил]-окси]бензамід		LC-MS (ES) m/z=444, 446 (M+H) ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8,50 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,64-7,71 (м, 1H), 7,51-7,61 (м, 2H), 7,21 (ддд, J=8,0, 6,2, 2,3 Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 4,22-4,31 (м, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,33--3,40 (м, 2H), 2,96 (с, 6H), 2,19 (с, 3H)

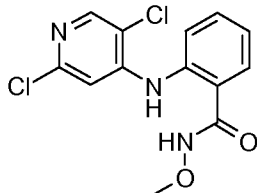
Приклад 39

2-((5-хлор-2-[(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл)аміно)-N-(метилокси)бензамід



5

39a) 2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]-N-(метилокси)бензамід



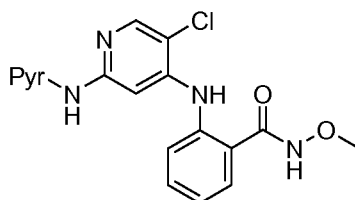
У ємність поміщали 3-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]бензойну кислоту (1,0 г, 3,53 ммоль), гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (677 мг, 3,53 ммоль) і гідроксибензотриазол (НОВТ) (541 мг, 3,53 ммоль) у N,N-диметилформаміді (DMF, 7,0 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил. До цього розчину додавали гідрохлорид метоксиаміну (0,3 г, 3,53 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом додаткових 10 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C із застосуванням крижаної бані. До цієї реакційної суміші додавали діізопропілетиламін (1,2 мл, 7,06 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після концентрації у вакуумі, залишок обробляли із застосуванням насиченого водного розчину NaHCO₃ і CH₂Cl₂. Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, потім сушили над MgSO₄ і фільтрували. CH₂Cl₂ видаляли випаровуванням на роторному випарнику. Неочищену речовину вносили до колонки з силікагелем і елюювали MeOH в CH₂Cl₂ з 0,1% NH₄OH, що давало бажаний продукт 2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]-N-(метилокси)бензамід (850 мг, 2,72 ммоль, 77% вихід) MS: M(C₁₃H₁₁Cl₂N₃O₂)=312,15, (M+H)⁺=312, 314; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 9,57 (уш.с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,51-7,67 (м, 3H), 7,25 (с, 1H), 7,07-7,21 (м, 1H), 3,92 (с, 3H).

39b) 2-((5-хлор-2-[(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл)аміно)-N-(метилокси)бензамід

У 20-мл мікрохвильову пробірку поміщали 2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]-N-(метилокси)бензамід (100 мг, 0,320 ммоль), 1-етил-3-метил-1H-піразол-5-амін (60,1 мг, 0,481 ммоль), карбонат цезію (313 мг, 0,961 ммоль), 1,4-діоксан (5,0 мл) і THF (1,0 мл). Реакційну суміш дегазували азотом протягом 10 хвил. Потім додавали (\pm)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафталін (19,95 мг, 0,032 ммоль) і ацетат паладію (II) (3,60 мг, 0,016 ммоль) у мінімальній кількості 1,4-діоксану. Пробірку закривали й реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 160°C протягом 40 хвилин. Одержану суспензію охолоджували до кімнатної температури й фільтрували через целіт. Фільтрат випаровували насухо й неочищену реакційну суміш очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини (16 мг, 24% вихід) MS: $M(C_{19}H_{21}ClN_6O_2)=400,86$, $(M+H)^+=401$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 7,92 (с, 1H), 7,44-7,66 (м, 3H), 7,11-7,25 (м, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,99 (с, 1H), 3,98 (кв., $J=7,3$ Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,32 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

2-((5-хлор-2-(піразол-5-іл)аміно)-4-піридиніл)аміно)-N-(метилокси)бензамідні сполуки, подані в таблиці 4, одержували з 2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]-N-(метилокси)бензаміду й амінопіразолів по суті відповідно до способу прикладу 39.

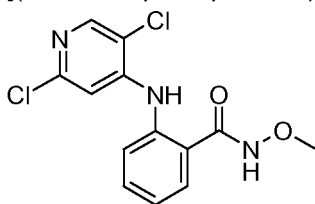
Таблиця 4



Приклад	Назва	Пyr	Дані
40	2-((5-хлор-2-[(1-етил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл)аміно)-N-(метилокси)-бензамід		LC-MS (ES) $m/z=387, 388 (M+H)^+$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 1H 7,90-7,96 (м, 1H), 7,49-7,66 (м, 3H), 7,45 (т, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,10 -7,22 (м, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,19 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 4,06 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 1,35 (т, $J=7,2$ Гц, 3H)

Проміжна сполука 2

2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]-N-(метилокси)бензамід

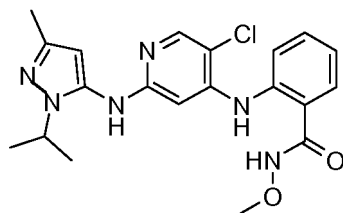


Розчин 3-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]бензойної кислоти (500 мг, 1,766 ммоль), N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіміду (EDC) (339 мг, 1,766 ммоль) і 1-гідроксибензотриазолу (HOBT) (270 мг, 1,766 ммоль) у N,N-диметилформаміді (3532 мкл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвил. Потім до цього розчину додавали O-метилгідроксиамін (амінокси) метан (148 мг, 1,766 ммоль) і перемішували протягом додаткових 10 хвилин. Реакційну суміш охолоджували із застосуванням крижаної водної бані. Потім додавали діізопропілетиламін (617 мкл, 3,53 ммоль). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш контролювали за допомогою ВЕРХ і LCMS. Кінцеву неочищену речовину обробляли додаванням насичених водних $NaHCO_3$ і CH_2Cl_2 . Органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, потім сушили над $MgSO_4$. Розчин фільтрували й розчинник видаляли за допомогою випаровування. Маслоподібну неочищену речовину наносили на колонку з силікагелем і елюювали MeOH в CH_2Cl_2 з 0,1% NH_4OH з одержанням цільової сполуки 2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]-N-(метилокси)бензаміду (320 мг, 1,025 ммоль, 58,0% вихід) у вигляді жовтої твердої речовини; MS;

$M(C_{13}H_{11}Cl_2N_3O_2)=312,15$, $(M+H)^+=312, 313,9$; 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 9,66 (уш.с, 1H), 9,60 (уш.с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,49-7,61 (м, 3H), 7,24 (с, 1H), 7,09-7,16 (м, 1H), 3,90 (с, 3H).

Приклад 41а

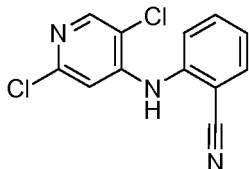
2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-N-(метилокси)бензамід



У мікрохвильову пробірку поміщали 2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]-N-(метилокси)бензамід (70 мг, 0,224 ммоль), {3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-амін (70 мг, 0,503 ммоль) і карбонат цезію (230 мг, 0,706 ммоль). Реакційну суміш дегазували азотом протягом 10 хвил. В цей же час додавали BINAP (50 мг, 0,080 ммоль) і ацетат паладію (II) (10 мг, 0,045 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 160°C протягом 40 хвил. Неочищену речовину очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою (Gilson) з елюванням CH_3CN/H_2O з 0,1% мурашиною кислотою, що давало вказану в заголовку сполуку (15 мг, 15%); MS: $M(C_{20}H_{23}ClN_6O_2)=414,89$, $(M+H)^+=415, 416$; 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 9,42 (уш.с, 1H), 8,71 (уш.с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,54 (уш.с, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 6,32 (уш.с, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,47 (дт, $J=13,4, 6,7$ Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,41-1,43 (д, $J=6,6$ Гц, 2H).

Проміжна сполука 3

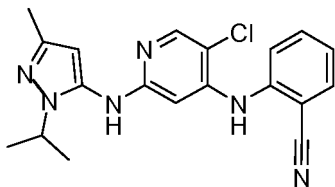
2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]бензонітрил



Розчин 2,5-дихлор-4-йодопіридину (100 г, 365 ммоль), 2-амінобензонітрилу (43,1 г, 365 ммоль) і трифосфату калію (233 г, 1095 ммоль) в 1,4-діоксані (2,5 л) дегазували потоком N_2 . До цього розчину додавали DPEPhos (15,73 г, 29,2 ммоль) і ацетат паладію (3,28 г, 14,60 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 18 годин. Розчин фільтрували через 1,27 см целіту й 5,08 мм силікагелю. Розчин випаровували. Тверду речовину суспендували в простому діетиловому ефірі й фільтрували. Простий діетиловий ефір концентрували й одержану тверду речовину фільтрували. Виділяли 2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]бензонітрил (80 г, 288 ммоль, 79% вихід) у вигляді помаранчевої твердої речовини. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 6,49 (с, 1H), 7,50 (тд, $J=7,58, 1,01$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=7,58$ Гц, 1H), 7,80 (тд, $J=7,83, 1,77$ Гц, 1H), 7,95 (дд, $J=7,83, 1,52$ Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 9,05 (уш.с, 1H); ВЕРХ Rt= 2,88 хвил, MS (ESI): 263,9, 265,9 $[M+H]^+$.

Проміжна сполука 4

2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]бензонітрил

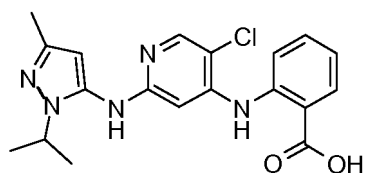


Розчин 2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]бензонітрилу (110 г, 396 ммоль), 3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-аміну (55,1 г, 396 ммоль) і карбонату цезію (387 г, 1187 ммоль) в 1,4-діоксані (2,5 л) дегазували потоком N_2 і додавали 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (BINAP) (19,71 г, 31,7 ммоль) з подальшим ацетатом паладію (3,55 г, 15,83 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом ночі в атмосфері N_2 . Реакційну суміш фільтрували й рідину концентрували. Додавали етилацетат (1500 мл) з подальшим 1 M HCl (1000 мл). Розділяли шари. Етилацетат промивали 1 M HCl доти, поки не переставали спостерігати продукт за допомогою ВЕРХ (1000 мл всього, 1x). Фази з HCl об'єднували й промивали етилацетатом (3x1000 мл) доти, поки продукт в шарі з HCl не ставав

відносно чистим. Потім у шарі HCl підвищували основність NaOH (50 мас./мас. з подальшим 1 М) до $\text{pH} \approx 4$ з одержанням непрозорого розчину. Додавали етилацетат (2000 мл) і розділяли шари. Етилацетат промивали насиченим сольовим розчином і випаровували. Після нейтралізації й додавання етилацетату реакційну суміш фільтрували з одержанням деякої кількості продукту. Також протягом випаровування можна проводити виділення продукту за допомогою фільтрації білої твердої речовини, яка поступає з вихідного розчину. Всі тверді й випаровані продукти об'єднували. Виділяли 2-[(5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно}-4-піридиніл)аміно]бензонітрил (80 г, 207 ммоль, 52,4% вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,24 (д, $J=6,57$ Гц, 6H), 2,08 (с, 3H), 4,34 (квінтет, $J=6,57$ Гц, 1H), 5,87 (с, 1H), 5,97 (с, 1H), 7,41 (тд, $J=7,58$, 1,01 Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,75 (тд, $J=7,83$, 1,52 Гц, 1H), 7,90 (дд, $J=7,83$, 1,52 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,42 (д, $J=17,43$ Гц, 2H); ВЕРХ $R_t=2,36$ хвил, MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+=367,1$, 368,1.

Проміжна сполука 5

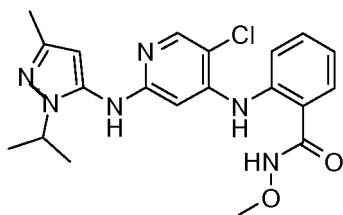
2-[(5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно}-4-піридиніл)аміно]бензойна кислота



2-[(5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно}-4-піридиніл)аміно]бензонітрил (80 г, 218 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (1,5 л) і додавали 1 М NaOH (1500 мл, 1500 ммоль). Суспензію кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури додавали етилацетат (1 л) і розділяли шари. Водний шар промивали 1 л етилацетату. Обидва органічних шари об'єднували й промивали 0,1 М NaOH (1 л) доти, поки в органічному шарі не переставали спостерігати продукт. Потім органічні шари відкидали. Потім об'єднані водні шари промивали 1 л етилацетату. Потім водний шар підкисляли оцтовою кислотою (дуже повільно до $\text{pH} \approx 7$). Тверду речовину фільтрували й виділяли 2-[(5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно}-4-піридиніл)аміно]бензойну кислоту (67 г, 165 ммоль, 76% вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,28 (д, $J=6,57$ Гц, 6H), 2,11 (с, 3H), 4,41 (квінтет, $J=6,57$ Гц, 1H), 5,96 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 7,09 (ддд, $J=8,02$, 5,12, 3,03 Гц, 1H), 7,40 (1H), 7,52-7,61 (м, 2H), 7,91-8,16 (м, 2H), 8,55 (с, 1H), 10,17 (уш.с, 1H), 13,64 (уш.с, 1H); ВЕРХ $R_t=2,35$ хвил, MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+=386,1$.

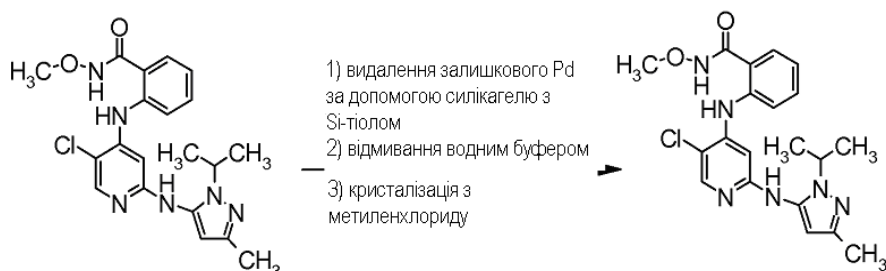
Приклад 41b

2-[(5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно}-4-піридиніл)аміно]-N-(метилокси)бензамід



До розчину 2-[(5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно}-4-піридиніл)аміно]бензойної кислоти (67 г, 174 ммоль) і 1-гідроксибензотриазолу (29,3 г, 191 ммоль) у N,N-диметилформаміді (700 мл) додавали N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід (36,6 г, 191 ммоль) і розчин перемішували протягом 30 хвилин. Додавали гідрохлорид O-метилгідроксиламіну (15,95 г, 191 ммоль) і розчин перемішували протягом додаткових 15 хвилин, охолоджували до 0°C і краплинно додавали діізопропілетиламін (91 мл, 521 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали воду (4000 мл) і розчин підкисляли оцтовою кислотою (20 мл). Розчин екстрагували 2×2 л етилацетату. Органічний шар промивали водою (1 л), насиченим сольовим розчином і сушили над MgSO_4 , фільтрували й випаровували. Виділяли 2-[(5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно}-4-піридиніл)аміно]-N-(метилокси)бензамід (74 г, 164 ммоль, 94% вихід, 92% чистоти) у вигляді жовтої піни. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,27 (д, $J=6,57$ Гц, 6H), 2,10 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 4,39 (квінтет, $J=6,51$ Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 7,08-7,19 (м, 1H), 7,49-7,64 (м, 3H), 7,98 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 11,93 (с, 1H); ВЕРХ $R_t=2,13$ хвил, MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+=415,1$.

Очищення продуктів прикладів 41a і 41b



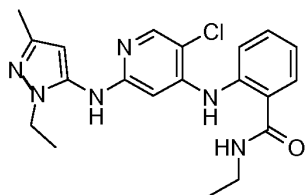
2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-N-(метилокси)бензамід (173,3 г, 63,5% мас./мас., 265,2 ммоль) розчиняли в етилацетаті (3,50 л, 20 об'ємів) і нагрівали приблизно до 50°C. До цього розчину додавали Si-тіол (функціоналізований силікагель) (87 г, 50% завантаження). Суміш витримували приблизно при 50°C протягом 16-20 годин. Потім фільтрували силікагель з Si-тіолом. Відфільтрований осад промивали етилацетатом (2×200 мл), і фільтрати об'єднували. Потім об'єднані фільтрати промивали 1 М водним форміатом амонію при pH 9,4 (5×1 л кожен), промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом магнію. Висушений EtOAc фільтрували й випаровували насухо з одержанням жовтої піни. Її сушили при 50-55°C приблизно протягом 2 годин до постійної маси 160 г. Цю речовину суспендували в метиленхлориді (800 мл, 5 об'ємів), нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником з одержанням розчину й фільтрували. Розчин охолоджували до 20-25°C. Продукт кристалізували при охолодженні. Приблизно через 2 години продукт збирали за допомогою фільтрування й промивали метиленхлоридом. Білу тверду речовину сушили при 50-55°C протягом 14-16 годин до постійної маси. Виділяли 2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-N-(метилокси)бензамід (85,0 г, 204,9 ммоль, 77% загальний вихід) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,27 (д, J=6,57 Гц, 6H), 2,10 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 4,39 (квінтет, J=6,57 Гц, 1H), 5,92 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 7,02-7,24 (м, 1H), 7,45-7,68 (м, 3H), 7,98 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 9,49 (уш.с, 1H), 11,91 (с, 1H). C18 ВЕРХ RT=6,2 хвилин (99,0% чистоти). MS (ESI): 415,0 [M+H]⁺.



2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-N-(метилокси)бензамід (235,2 г загальної маси, 228,0 г оцінюваного вмісту, 549,5 ммоль) суспендували в етилацетаті (7,1 л, 30 об'ємів). Суміш нагрівали приблизно до 50-55°C з одержанням непрозорого розчину. Непрозорий розчин фільтрували. До відфільтрованого розчину додавали 2,0 М HCl у простому діетиловому ефірі (210 г, 281 мл, 1,02 екв.) протягом 15-20 хвилин. Після додавання HCl спостерігали білу суспензію. Її перемішували при кімнатній температурі приблизно протягом 16-20 годин. Продукт збирали за допомогою фільтрування й промивали етилацетатом (2×500 мл кожен). Відфільтрований осад сушили при 50-55°C/<5 мм. рт.ст. протягом 16-20 годин до постійної маси. Виділяли моногідрохлорид 2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-N-(метилокси)бензаміду (245,9 г, 544,7 ммоль, 96% вихід) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,32 (д, J=6,57 Гц, 6H), 2,18 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 4,35-4,62 (м, 1H), 6,12 (уш.с, 1H), 6,60 (уш.с, 1H), 7,19-7,41 (м, 1H), 7,48-7,75 (м, 3H), 8,09 (с, 1H), 9,59-9,99 (м, 2H), 11,98 (уш.с, 1H). C18 ВЕРХ RT=6,1 хвилин (99,6% чистоти). MS (ESI): 414,8 [M+H]⁺.

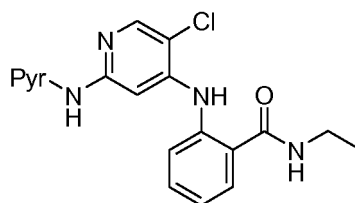
Приклад 42

2-[(5-хлор-2-[(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл)аміно]-N-етилбензамід



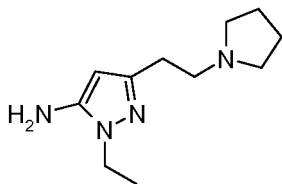
- У ємність поміщали 2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]-N-етилбензамід (100 мг, 0,322 ммоль), 1-етил-3-метил-1H-піразол-5-амін (60,5 мг, 0,484 ммоль), карбонат цезію (315 мг, 0,967 ммоль), 1,4-діоксан (5,0 мл), і THF (1,0 мл). Реакційну суміш дегазували азотом протягом 10 хвил, після чого додавали (\pm)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1-бінафталін (40,1 мг, 0,064 ммоль) і ацетат паладію (II) (7,24 мг, 0,032 ммоль) у мінімальній кількості 1,4-діоксану. Судину закривали й реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 160°C протягом 40 хвил. Одержану суспензію охолоджували до кімнатної температури й фільтрували через целіт. Фільтрат випаровували насухо й неочищену реакційну суміш очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини (45 мг, 30% вихід); MS: $M(C_{20}H_{23}ClN_6O)=398,89$, $(M+H)^+=399, 401$; 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 8,34 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,66 (уш.с, 1H), 7,51 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,31-7,47 (м, 2H), 6,96-7,17 (м, 1H), 6,58 (с, 1H), 6,19 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,01 (кв., $J=7,3$ Гц, 2H), 3,42-3,62 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,37 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,26 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).
- 2-({5-хлор-2-(1H-піразол-5-іл)аміно}-4-піридиніл)аміно)-N-етилбензамідні сполуки, подані в таблиці 5, одержували з 2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]-N-етилбензаміду й амінопіразолів по суті відповідно до способу прикладу 42.

Таблиця 5

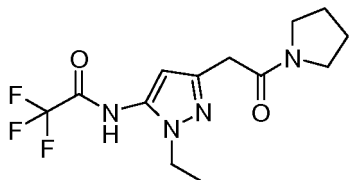


Приклад	Назва	Пур	Дані
43	2-({5-хлор-2-[(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл)аміно)-N-етилбензамід		LC-MS (ES) $m/z=385$ $(M+H)^+$; 1H ЯМР (400МГц, MeOD) δ м.д. 7,91 (с, 1H), 7,67 (дд, $J=7,8, 1,52$ Гц, 1H), 7,44-7,58 (м, 2H), 7,14 -7,24 (м, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,37-3,46 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,21 (т, $J=7,3$ Гц, 3H)
44	2-({5-хлор-2-[(1-етил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл)аміно)-N-етилбензамід		LC-MS (ES) $m/z=415, 416$ $(M+H)^+$; 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 9,85 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,46-7,54 (м, 2H), 7,33-7,44 (м, 2H), 6,88-7,12 (м, 1H), 6,72 (уш.с, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,93-6,17 (м, 2H), 4,09 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 3,38-3,57 (м, 2H), 1,34-1,49 (м, 3H), 1,26 (т, $J=7,3$ Гц, 3H)
45	2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-N-етилбензамід		LC-MS (ES) $m/z=413$ $(M+H)^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,04 (с, 1H), 8,71 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,71(дд, $J=7,8, 1,26$ Гц, 1H), 7,44-7,59 (м, 2H), 7,04-7,19 (м, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,30-4,45 (м, 1H), 3,22-3,31 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,29-1,36 (д, $J=8,0$ Гц 6H), 1,12 (т, $J=7,2$ Гц, 3H)

1-етил-3-[2-(1-піролідиніл)етил]-1H-піразол-5-амін



Проміжна сполука 6a) N-{1-етил-3-[2-оксо-2-(1-піролідиніл)етил]-1H-піразол-5-іл}-2,2,2-трифторацетамід



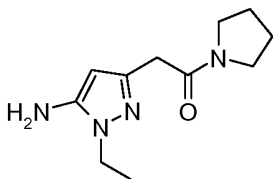
5

До перемішаного розчину (5-аміно-1-етил-1H-піразол-3-іл)оцтової кислоти (150 мг, 0,887 ммоль) і піридину (0,143 мл, 1,773 ммоль) у DMF (3 мл) краплинно додавали пентафторфенілтрифторацетат (497 мг, 1,773 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвил і додавали піролідін (0,220 мл, 2,66 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 65°C протягом 40 хвил. Суміш охолоджували й гасили водою (5 мл) і екстрагували EtOAc (3×). Екстракт сушили над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували. Залишок очищали із застосуванням ВЕРХ з ОФ з одержанням продукту (125 мг). MS: (M+H)⁺=318,8. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1,32 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,87-2,06 (м, 4H), 3,46 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,53 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 4,07 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 5,30 (с, 1H).

10

15

Проміжна сполука 6b) 1-етил-3-[2-оксо-2-(1-піролідиніл)етил]-1H-піразол-5-амін

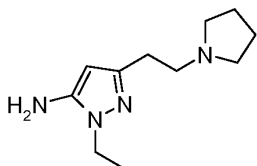


До розчину N-{1-етил-3-[2-оксо-2-(1-піролідиніл)етил]-1H-піразол-5-іл}-2,2,2-трифторацетаміду (120 мг, 0,377 ммоль) у метанолі (1,5 мл) додавали 2M HCl (1 мл, 0,377 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 2 годин і концентрували. Залишок нейтралізували із застосуванням насиченого розчину NaHCO₃ і концентрували. Залишок сушили у високому вакуумі з одержанням 79 мг і використовували для наступної реакції без додаткового очищення. MS: (M+H)⁺=222,8. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,18 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,70-1,85 (м, 4H), 3,24 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,31 (с, 2H), 3,43 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,78 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 5,11 (с, 1H).

20

25

Проміжна сполука 6c) 1-етил-3-[2-(1-піролідиніл)етил]-1H-піразол-5-амін



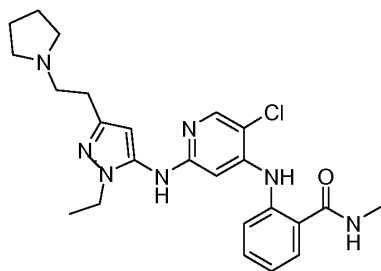
До розчину 1-етил-3-[2-оксо-2-(1-піролідиніл)етил]-1H-піразол-5-аміну (600 мг, 1,784 ммоль) у тетрагідрофурані (8 мл), охолодженого на крижаній водній бані, краплинно додавали 2M розчин LAH (1,0 мл, 2,00 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі й 30 хвил при 50°C. Реакційну суміш обережно гасили метанолом з подальшою водою й концентрували. Залишок 5 разів промивали DCM/метанолом. Екстракт концентрували й залишок очищали із застосуванням ВЕРХ в основних умовах з одержанням 220 мг продукту. MS: (M+H)⁺=208,7. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1,37 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,79 (м, 4H), 2,56 (м, 4H), 2,71 (м, 2H), 3,42 (м, 2H), 3,94 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 5,40 (с, 1H).

30

35

Приклад 46

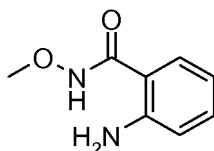
2-[[5-хлор-2-({1-етил-3-[2-(1-піролідиніл)етил]-1H-піразол-5-іл}аміно)-4-піридиніл]аміно]-N-метилбензамід



У 5-мл мікрохвильову пробірку додавали 2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]-N-метилбензамід (100 мг, 0,338 ммоль), 1-етил-3-[2-(1-піролідиніл)етил]-1H-піразол-5-амін (70,3 мг, 0,338 ммоль), карбонат цезію (330 мг, 1,013 ммоль) і 1,4-діоксан (2 мл) і суміш дегазували, барботуючи через неї азот протягом 15 хвил. Додавали ацетат паладію (II) (3,79 мг, 0,017 ммоль) і BINAP (21,03 мг, 0,034 ммоль) і реакційну суміш протягом 40 хвил нагрівали в умовах мікрохвильової печі при 170°C з перемішуванням. Реакційну суміш фільтрували й концентрували. Залишок очищали із застосуванням ВЕРХ з ОФ в основних умовах (Gemini 5u C18(2) 110A, AXI. 50×30,00 мм 5 мікрон: 7,3-хвилинний прохід, 47 мл/хвил, 40%ACN/H₂O, від 0,1% NH₄OH до 90% ACN/H₂O, 0,1% NH₄OH з детекцією в УФ-опроміненні при 254 нм) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (62 мг). MS: (M+H)⁺=468,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,21 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,67 (м, 4H), 2,45 (м, 4), 2,60 (м, 4H), 2,77 (д, J=4,0 Гц, 3H), 3,89 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 6,03 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 7,11 (м, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,71 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H).

Проміжна сполука 7

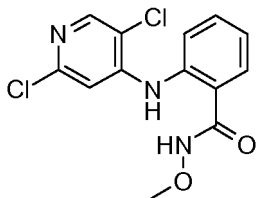
2-аміно-N-метоксибензамід



До суміші ізотоевого ангідриду (40 г, 245,39 ммоль, 1 екв.) і гідрохлорид о-метилгідроксиламіну (30,55 г, 368,09 ммоль, 1,5 екв.) в EtOH:H₂O (9:1) (1000 мл) додавали триетиламін (51,2 мл, 368,09 ммоль, 1,5 екв.) і одержану суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 4 годин. Після завершення реакції розчинник видаляли при зниженому тиску й залишок розбавляли водою (500 мл), екстрагували етилацетатом (3×250 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували при зниженому тиску. Одержану таким чином тверду речовину сполуки очищали промиванням діетиловим ефіром і гексаном з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини (20 г, 49%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 3,67 (с, 3H), 6,20-6,40 (уш.с, 2H), 6,44-6,53 (м, 1H), 6,70 (д, 1H, J=7,76 Гц), 7,10-7,19 (м, 1H), 7,30 (д, 1H, J=7,6 Гц), 11,40 (с, 1H). LC-MS [M + H]⁺=167,2.

Проміжна сполука 8

2-(2,5-дихлорпіридин-4-іламіно)-N-метоксибензамід (CR637-KS210635-027A1)

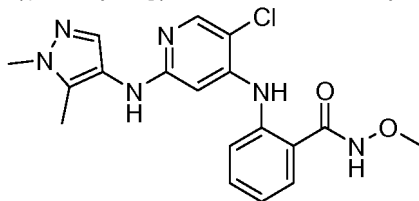


Суміш 2,5-дихлор-4-йодопіридину (40 г, 146,5 ммоль, 1 екв.), 2-аміно-N-метоксибензаміду (24,32 г, 146,5 ммоль, 1 екв.) і K₃PO₄ (77,72 г 366,2 ммоль, 2,5 екв.) в 1,4-діоксані (600 мл) дегазували N₂ протягом 1 години. До неї додавали Pd(OAc)₂ (0,657 г, 2,93 ммоль, 0,02 екв.), DPEPhos (6,31 г, 11,7 ммоль, 0,08 екв.) і знову дегазували протягом 15 хвил N₂. Одержану суміш перемішували при 110°C протягом ночі. Після завершення реакції тверду речовину збирали за допомогою фільтрування, розчиняли у воді (500 мл) і екстрагували етилацетатом (5×200 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували при зниженому тиску. Одержану таким чином тверду речовину очищали промиванням гексаном з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтуватої твердої речовини (40 г, 53%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 3,63 (с, 3H), 7,06 (с, 1H), 7,15-7,22 (м, 1H), 7,48-7,57 (м,

2H), 7,66-7,67 (д, 1H, J=7,48 Гц), 8,25 (с, 1H), 10,66-11,45 (уш.с, 1H). LC-MS $[M + H]^+ = 312,3$.

Приклад 47

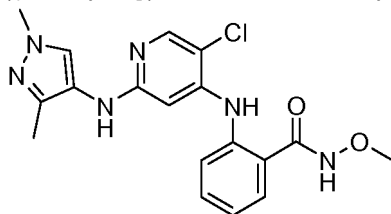
2-((5-хлор-2-((1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)аміно)-4-піридиніл)аміно)-N-(метилокси)бензамід



У мікрохвильову пробірку поміщали 2-((2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно)-N-(метилокси)бензамід (200 мг, 0,64 ммоль), 1,5-диметил-1H-піразол-4-амін (142 мг, 1,28 ммоль), карбонат цезію (626 мг, 1,92 ммоль) і діоксан/THF (3:1 мл). Реакційну суміш дегазували в атмосфері азоту протягом 10 хвил і додавали ацетат паладію (II) (5,8 мг, 0,03 ммоль) і BINAP (40 мг, 0,06 ммоль). Пробірку закривали й суміш перемішували в масляній бані при 150°C протягом ночі. Темно-коричневий розчин фільтрували через целіт і випаровували. Його розчиняли в MeOH і фільтрували через Acrodisc (Pall Corporation; www.pall.com) і додатково очищали за допомогою препаративної ВЕРХ на Agilent (від 5 до 95% вода:ацетонітрил з 0,1% мурашиною кислотою). Темно-коричневий масляний залишок розчиняли в DMF і повільно додавали воду. Жовто-коричневий осад видаляли й фільтрували й сушили у вакуумі при 40°C протягом 2 годин з одержанням бажаного продукту (18 мг, 7,3%) у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. LC-MS $[M+H]^+ = 387,1$, 389,1. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 11,91 (уш.с, 1H), 9,41 (уш.с, 1H), 7,85-7,98 (м, 2H), 7,49-7,59 (м, 3H), 7,42 (уш.с, 1H), 7,07-7,13 (м, 1H), 6,50 (уш.с, 1H), 3,69 (д, J=10,36 Гц, 6H), 2,11 (с, 3H).

Приклад 48

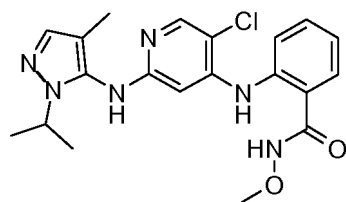
2-((5-хлор-2-((1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)аміно)-4-піридиніл)аміно)-N-(метилокси)бензамід



У мікрохвильову пробірку поміщали 2-((2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно)-N-(метилокси)бензамід (250 мг, 0,8 ммоль), 1,3-диметил-1H-піразол-4-амін (187 мг, 1,68 ммоль), карбонат цезію (783 мг, 2,4 ммоль) і діоксан/THF (3:1 мл). Реакційну суміш дегазували в атмосфері азоту протягом 10 хвил і додавали ацетат паладію (II) (9 мг, 0,04 ммоль) і BINAP (50 мг, 0,08 ммоль). Суміш перемішували в мікрохвильовій печі при 140°C протягом 40 хвил. Її випаровували й залишок, розчинений у MeOH, фільтрували через целіт і через Acrodisc і додатково очищували із застосуванням препаративної ВЕРХ на Agilent (від 5 до 95% вода:ацетонітрил з 0,1% мурашиною кислотою). Фракції об'єднували й випаровували. До залишку додавали простий ефір і жовто-коричневий осад видаляли. Його фільтрували й сушили у вакуумі при 40°C протягом 2 діб з одержанням бажаного продукту (55 мг, 18%) у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. LC-MS (ES) $m/z = 387,1$ $[M+H]^+ = 389,1$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 11,93 (уш.с, 1H), 9,51 (уш.с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,51-7,61 (м, 3H), 7,07-7,15 (м, 1H), 6,68 (с, 1H), 3,70 (д, J=4,29 Гц, 6H), 2,07 (с, 3H).

Приклад 49

2-((5-хлор-2-((4-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл)аміно)-4-піридиніл)аміно)-N-(метилокси)бензамід

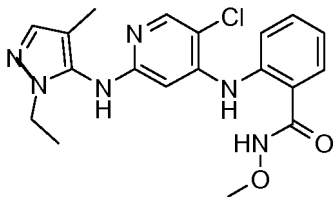


У мікрохвильову пробірку поміщали 2-((2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно)-N-(метилокси)бензамід (100 мг, 0,32 ммоль), 4-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-амін (93,6 мг, 0,67 ммоль), карбонат цезію (312,8 мг, 0,96 ммоль) і DMF (5 мл). Реакційну суміш дегазували в атмосфері азоту протягом 10 хвил і додавали ацетат паладію (II) (3,6 мг, 0,016 ммоль) і BINAP (19,9 мг, 0,032

ммоль). Реакційну суміш нагрівали в масляній бані протягом 6 годин і потім у мікрохвильовій печі при 150°C протягом 40 хвил. Розчинник випаровували й залишок розчиняли в MeOH. Його фільтрували через целіт і через Acrodisc з очищенням за допомогою препаративної ВЕРХ на Agilent (від 5 до 95% вода:ацетонітрил з 0,1% мурашиною кислотою). Фракції об'єднували й випаровували. Коричневий масляний залишок розбавляли в DMF і додавали воду. Видаляли осад. Його фільтрували й сушили у вакуумі при 40°C протягом 6 годин. LC-MS $[M+H]^+ = 415,1$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 11,93 (с, 1H), 9,48 (уш.с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,58 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=3,79$ Гц, 2H), 7,24 (с, 1H), 7,12 (дт, $J=7,83, 4,17$ Гц, 1H), 6,40 (уш.с, 1H), 4,33 (дт, $J=13,14, 6,57$ Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 1,78 (с, 3H), 1,26 (д, $J=6,57$ Гц, 6H).

Приклад 50

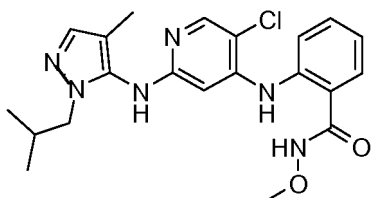
2-((5-хлор-2-((1-етил-4-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)-4-піридиніл)аміно)-N-(метилокси)бензамід



У мікрохвильову пробірку поміщали 2-((2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно)-N-(метилокси)бензамід (300 мг, 0,96 ммоль), 1-етил-4-метил-1H-піразол-5-амін (253 мг, 2,01 ммоль), карбонат цезію (939 мг, 2,88 ммоль) і DMF (7 мл). Реакційну суміш дегазували в атмосфері азоту протягом 10 хвил і додавали ацетат паладію (II) (10,8 мг, 0,05 ммоль) і BINAP (59,8 мг, 0,096 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в масляній бані при 90°C протягом 5 годин, а потім у мікрохвильовій печі при 150°C протягом 50 хвил. Її випаровували й залишок розчиняли в MeOH, фільтрували через целіт і через Acrodisc і додатково очищали за допомогою препаративної ВЕРХ на Agilent (від 5 до 95% вода:ацетонітрил з 0,1% мурашиною кислотою). Фракції об'єднували й випаровували. Коричневий масляний залишок розбавляли в DMF і додавали воду. Видаляли осад. Його фільтрували й сушили у вакуумі при 40°C протягом 5 годин. LC-MS $[M+H]^+ = 401,1$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 11,92 (с, 1H), 9,48 (уш.с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,59 (д, $J=7,58$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=3,54$ Гц, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,09-7,16 (м, 1H), 6,40 (с, 1H), 3,85 (кв., $J=7,33$ Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 1,79 (с, 3H), 1,21 (т, $J=7,20$ Гц, 3H).

Приклад 51

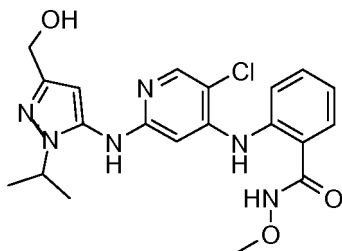
2-((5-хлор-2-((4-метил-1-(2-метилпропіл)-1H-піразол-5-іл)аміно)-4-піридиніл)аміно)-N-(метилокси)бензамід



У мікрохвильову пробірку поміщали 2-((2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно)-N-(метилокси)бензамід (300 мг, 0,96 ммоль), 4-метил-1-(2-метилпропіл)-1H-піразол-5-амін (309 мг, 2,01 ммоль), карбонат цезію (939 мг, 2,88 ммоль) і DMF (5 мл). Реакційну суміш дегазували в атмосфері азоту протягом 10 хвил і додавали ацетат паладію (II) (10,8 мг, 0,05 ммоль) і BINAP (59,8 мг, 0,096 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в масляній бані при 90°C протягом 5 годин, а потім у мікрохвильовій печі при 150°C протягом 40 хвил. Розчинник випаровували й залишок розчиняли в MeOH, фільтрували через целіт і через Acrodisc і додатково очищали із застосуванням препаративної ВЕРХ на Agilent (від 5 до 95% вода:ацетонітрил з 0,1% мурашиною кислотою). Фракції об'єднували й випаровували. Коричневий масляний залишок розбавляли в DMF і додавали воду. Видаляли осад. Його фільтрували й сушили у вакуумі при 40°C протягом 5 годин. LC-MS $[M+H]^+ = 429,1$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 11,93 (с, 1H), 9,48 (уш.с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,58 (д, $J=7,33$ Гц, 1H), 7,44-7,51 (м, 2H), 7,23 (с, 1H), 7,08-7,16 (м, 1H), 6,38 (с, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,65 (д, $J=7,33$ Гц, 2H), 2,03 (дт, $J=13,71, 6,92$ Гц, 1H), 1,77 (с, 3H), 0,75 (д, $J=6,57$ Гц, 6H).

Приклад 52

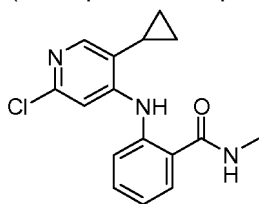
2-((5-хлор-2-((3-(гідроксиметил)-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл)аміно)-4-піридиніл)аміно)-N-(метилокси)бензамід



У мікрохвильову пробірку поміщали 2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]-N-(метилокси)бензамід (188 мг, 0,602 ммоль), [5-аміно-1-(1-метилетил)-1H-піразол-3-іл]метанол (140 мг, 0,90 ммоль), карбонат цезію (589 мг, 1,81 ммоль) і DMF (5 мл). Реакційну суміш дегазували в атмосфері азоту протягом 10 хвил і додавали ацетат паладію (II) (6,8 мг, 0,03 ммоль) і BINAP (37,5 мг, 0,06 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в масляній бані при 90°C протягом 5 годин, а потім у мікрохвильовій печі при 150°C протягом 40 хвил. Її випаровували й залишок розчиняли в MeOH, фільтрували через целіт і через Acrodisc і додатково очищали із застосуванням препаративної ВЕРХ на Agilent (від 5 до 95% вода:ацетонітрил з 0,1% мурашиною кислотою). Фракції об'єднували й випаровували. До коричневого масляного залишку додавали EtOAc. Потім суміш нагрівали й краплинно додавали гексан. Після обробки ультразвуком видаляли ясно-жовтий осад. Його фільтрували й сушили у вакуумі при 40°C протягом 12 годин. LC-MS $[M+H]^+=431,2$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 11,93 (уш.с, 1H), 9,54 (уш.с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,96-8,01 (м, 1H), 7,52-7,62 (м, 3H), 7,11-7,16 (м, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,10 (с, 1H), 4,95 (т, $J=5,81$ Гц, 1H), 4,43 (дт, $J=13,14$, 6,57 Гц, 1H), 4,33 (д, $J=5,56$ Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 1,29 (д, $J=6,57$ Гц, 6H).

Проміжна сполука 9

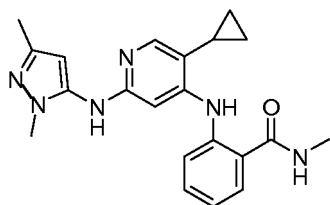
2-(2-хлор-5-циклопропілпіридин-4-іламіно)-N-метилбензамід 1



Розчин циклопропілборонової кислоти (0,38 г, 4,40 ммоль, 1,5 екв.) в толуолі (100 мл) дегазували N_2 при 50°C протягом 15 хвил. До неї додавали $Pd(PPh_3)_4$ (0,17 г, 0,15 ммоль, 0,05 екв.) і 2-(5-бром-2-хлорпіридин-4-іламіно)-N-метилбензамід (1 г, 2,93 ммоль, 1 екв.) і одержану реакційну суміш знову дегазували протягом 30 хвил. До цього дегазованого розчину однією порцією додавали K_3PO_4 (2,49 г, 11,72 ммоль, 4 екв.) у H_2O (4 мл) і одержану реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник видаляли при зниженому тиску й залишок розбавляли водою (100 мл) і потім екстрагували DCM (3×75 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували при зниженому тиску з виходом неочищеного продукту. Неочищену сполуку очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (60-120 меш) із застосуванням як елюенту 0,5% MeOH-DCM з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді біло-жовтої твердої речовини (0,480 г, 54%). 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 0,60-0,70 (м, 2H), 0,95-1,05 (м, 2H), 1,60-1,71 (м, 1H), 2,76 (д, 3H, $J=4,48$ Гц), 7,09 (с, 1H), 7,10-7,18 (м, 1H), 7,49-7,60 (м, 2H), 7,68-7,70 (д, 1H, $J=7,64$ Гц), 7,93 (с, 1H), 8,60-8,70 (м, 1H), 10,22 (с, 1H). LC-MS $[M+H]^+=302,0$.

Приклад 53

2-[5-циклопропіл-2-(2,5-диметил-2H-піразол-3-іламіно) піридин-4-іламіно]-N-метилбензамід

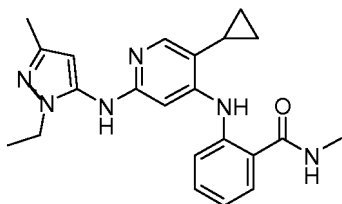


У 10 мл мікрохвильову пробірку додавали 2-(2-хлор-5-циклопропілпіридин-4-іламіно)-N-метилбензамід (0,075 г, 0,25 ммоль, 1 екв.), 2,5-диметил-2H-піразол-3-іламін (0,030 г, 0,27 ммоль, 1,1 екв.), Cs_2CO_3 (0,23 г, 0,70 ммоль, 2,8 екв.) і 1,4-діоксан (4 мл) і одержану суміш дегазували N_2 протягом 30 хвилин. До неї додавали $Pd_2(dba)_3$ (0,008 г, 0,007 ммоль, 0,03 екв.) і

ксантфос (0,009 г, 0,014 ммоль, 0,06 екв.) і реакційну суміш знову дегазували N_2 протягом додаткових 15 хвилин. Одержану реакційну суміш опромінювали в мікрохвильовій печі СЕМ при 110°C і 150 Вт протягом 40 хвил. Проходження реакції контролювали за допомогою LCMS. Після завершення реакції видаляли Cs_2CO_3 за допомогою фільтрування й фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищену сполуку очищали за допомогою колонкової хроматографії в нейтральному оксиді алюмінію з використанням як елюенту 0,1% MeOH-DCM . Одержану таким чином тверду речовину сполуки промивали простим діетиловим ефіром і пентаном з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтуватої твердої речовини (16 мг, 17%). $^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, DMSO-d_6): δ 0,52-0,59 (м, 2H), 0,89-0,99 (м, 2H), 1,52-1,62 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 2,76-2,77 (д, 3H, $J=4,44$ Гц), 3,52 (с, 3H), 5,96 (с, 1H), 6,69 (с, 1H), 7,01-7,05 (т, 1H, $J=7,48$ Гц), 7,42-7,45 (м, 1H), 7,51-7,60 (м, 1H), 7,64-7,66 (д, 1H, $J=7,32$ Гц), 7,72 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,55-8,65 (уш.с, 1H), 9,96 (с, 1H). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+=377,2$.

Приклад 54

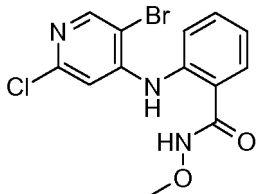
2-[5-циклопропіл-2-(2-етил-5-метил-2H-піразол-3-іламіно)піридин-4-іламіно]-N-метилбензамід



У 10 мл мікрохвильову пробірку додавали 2-(2-хлор-5-циклопропілпіридин-4-іламіно)-N-метилбензамід (0,075 г, 0,25 ммоль, 1 екв.), 2-етил-5-метил-2H-піразол-3-іламін (0,035 г, 0,27 ммоль, 1,1 екв.), Cs_2CO_3 (0,23 г, 0,70 ммоль, 2,8 екв.) і 1,4-діоксан (3 мл) і одержану суміш дегазували N_2 протягом 30 хвилин. До цієї суміші додавали $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,008 г, 0,007 ммоль, 0,03 екв.) і ксантфос (0,009 г, 0,015 ммоль, 0,06 екв.) і цю суміш знову дегазували N_2 протягом додаткових 10 хвилин. Одержану реакційну суміш опромінювали в мікрохвильовій печі СЕМ при 110°C і 150 Вт протягом 45 хвил. Проходження реакції контролювали за допомогою LCMS. Після завершення реакції за допомогою фільтрування видаляли Cs_2CO_3 і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Його очищали з використанням колонкової хроматографії в нейтральному оксиді алюмінію з використанням як елюенту 0,2% MeOH-DCM . Одержану таким чином тверду речовину сполуки промивали простим діетиловим ефіром і гексаном з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (20 мг, 20%). $^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, DMSO-d_6): δ 0,50-0,62 (м, 2H), 0,88-0,99 (м, 2H), 1,15-1,28 (м, 3H), 1,55-1,65 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 2,76-2,77 (д, 3H, $J=4,36$ Гц), 3,82-3,95 (м, 2H), 5,95 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,99-7,10 (м, 1H), 7,42-7,50 (м, 1H), 7,50-7,55 (м, 1H), 7,64-7,66 (д, 1H, $J=7,6$ Гц), 7,71 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,55-8,70 (уш.с, 1H), 9,95 (с, 1H). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+=391,4$.

Проміжна сполука 10

2-(5-бром-2-хлорпіридин-4-іламіно)-N-метоксибензамід

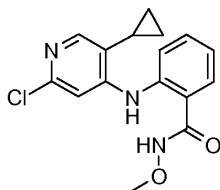


Суміш 5-бром-2-хлор-4-йодопіридину (5 г, 15,72 ммоль, 1 екв.), 2-аміно-N-метоксибензаміду (2,61 г, 15,72 ммоль, 1 екв.) і K_3PO_4 (8,34 г, 39,3 ммоль, 2,5 екв.) і 1,4-діоксану (30 мл) дегазували N_2 протягом 1 години. До неї додавали DPEPhos (0,67 г, 1,25 ммоль, 0,08 екв.) і $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,07 г, 0,31 ммоль, 0,02 екв.) і цю суміш знову дегазували N_2 протягом 30 хвил. Одержану суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Після завершення реакції розчинник видаляли при зниженому тиску й залишок розбавляли водою (100 мл) і екстрагували 5% MeOH-DCM (3×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеної сполуки. Її очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (60-120 меш) з використанням як елюент 20% етилацетату-гексану з виходом вказаної в заголовку сполуки у вигляді майже білої твердої речовини (3,5 г, 62%). $^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, DMSO-d_6): δ 3,56 (с, 3H), 6,88-6,98 (м, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,17-7,25 (м, 1H), 7,26-7,35 (м, 1H), 7,82-7,90 (м, 1H), 8,23 (с, 1H), 12,86 (уш.с, 1H).

LC-MS $[M+H]^+ = 356,30$.

Проміжна сполука 11

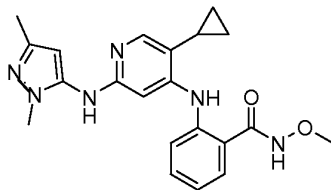
2-(2-хлор-5-циклопропілпіридин-4-іламіно)-N-метоксибензамід



- 5 У закритій пробірці толуол (50 мл) дегазували N_2 при $50^\circ C$ протягом 15 хвил і до нього додавали 2-(5-бром-2-хлорпіридин-4-іламіно)-N-метоксибензамід (1,5 г, 4,21 ммоль, 1 екв.), циклопропілборонову кислоту (1,4 г, 16,85 ммоль, 4 екв.) і $Pd(PPh_3)_4$ (0,24 г, 0,21 ммоль, 0,05 екв.) і одержану суміш дегазували протягом 30 хвил. До неї додавали NaBr (0,44 г, 4,33 ммоль, 1,03 екв.) і розчин KF (0,8 г, 13,90 ммоль, 3,3 екв.) в H_2O (3 мл); знову дегазували N_2 протягом 10 15 хвил. Пробірку закривали й одержану суміш нагрівали при $100^\circ C$ протягом 24 годин. Після завершення реакції реакційній суміші дозволяли охолоджуватися при кімнатній температурі, виливали у воду (100 мл) і екстрагували толуолом (2×50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали промиванням 0,5% DCM- Et_2O з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (0,7 г, 53%). 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 0,57-0,72 (м, 2H), 0,97-1,10 (м, 2H), 1,62-1,75 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 7,02 (с, 1H), 7,11-7,20 (м, 1H), 7,51-7,67 (м, 3H), 7,94 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 11,92 (уш.с, 1H). LC-MS $[M+H]^+ = 318,2$.

Приклад 55

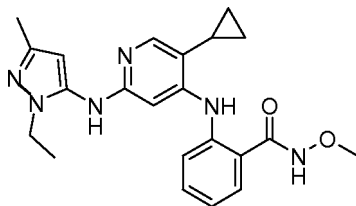
2-[5-циклопропіл-2-(2,5-диметил-2H-піразол-3-іламіно)піридин-4-іламіно]-N-метоксибензамід



- 20 У 10 мл мікрохвильову пробірку додавали 2-(2-хлор-5-циклопропілпіридин-4-іламіно)-N-метоксибензамід (0,075 г, 0,24 ммоль, 1 екв.), 2,5-диметил-2H-піразол-3-іламін (0,05 г, 0,47 ммоль, 2 екв.), Cs_2CO_3 (0,23 г, 0,71 ммоль, 3 екв.) і 1,4-діоксан (3 мл). Одержану суміш дегазували N_2 протягом 15 хвил. До неї додавали $Pd_2(dba)_3$ (0,015 г, 0,014 ммоль, 0,06 екв.) і ксантофос (0,03 г, 0,06 ммоль, 0,25 екв.) і суміш знову дегазували N_2 протягом 30 хвил. Одержану суміш опромінювали в мікрохвильовій печі СЕМ при $120^\circ C$, 150 Вт протягом 35 хвил. Після завершення реакції розчинник видаляли при зниженому тиску й неочищену сполуку очищали із застосуванням колонкової хроматографії на силікагелі (100-200 меш) з використанням як елюенту 1% MeOH-DCM з подальшою препаративною ВЕРХ. Одержану 30 таким чином тверду речовину сполуки промивали простим діетиловим ефіром і пентаном з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді майже білої твердої речовини (11 мг, 12%). 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 0,52-0,60(м, 2H), 0,82-1,00 (м, 2H), 1,50-1,62 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 3,52 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 5,96 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,98-7,10 (м, 1H), 7,40-7,60 (м, 3H), 7,73 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 11,88 (уш.с, 1H). LC-MS $[M+H]^+ = 393,4$.

35 Приклад 56

2-[5-циклопропіл-2-(2-етил-5-метил-2H-піразол-3-іламіно)піридин-4-іламіно]-N-метоксибензамід

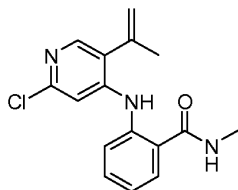


- 40 У 10 мл мікрохвильову пробірку додавали 2-(2-хлор-5-циклопропілпіридин-4-іламіно)-N-метоксибензамід (0,075 г, 0,24 ммоль, 1 екв.), 2-етил-5-метил-2H-піразол-3-іламін (0,05 г, 0,36 ммоль, 1,5 екв.), Cs_2CO_3 (0,23 г, 0,71 ммоль, 3 екв.) і 1,4-діоксан (3 мл) і одержану суміш дегазували N_2 протягом 15 хвил. До неї додавали $Pd_2(dba)_3$ (0,014 г, 0,014 ммоль, 0,06 екв.) і

ксантфос (0,03 г, 0,06 ммоль, 0,25 екв.) і цю суміш знову дегазували N_2 протягом додаткових 10 хвилин. Одержану суміш опромінювали в мікрохвильовій печі СЕМ при 120°C, 150 Вт протягом 35 хвил. Після завершення реакції видаляли розчинник при зниженому тиску й неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (100-200 меш) з використанням як елюенту 1% MeOH-DCM з подальшим відмиванням простим діетиловим ефіром і пентаном і DCM з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді майже білої твердої речовини (5 мг, 5%). 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 0,50-0,60 (м, 2H), 0,88-1,00 (м, 2H), 1,15-1,27 (м, 3H), 1,55-1,65 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,80-3,95 (м, 2H), 5,95 (с, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,90-7,10 (м, 1H), 7,40-7,60 (м, 3H), 7,72 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 11,88 (уш.с, 1H). LC-MS $[M+H]^+=407,3$.

Проміжна сполука 12

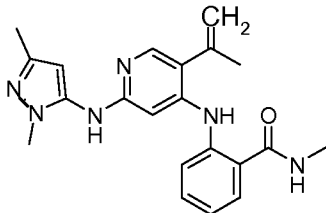
2-(2-хлор-5-ізопропенілпіридин-4-іламіно)-N-метилбензамід



У пробірці при 50°C протягом 15 хвил за допомогою N_2 дегазували розчин пінаколового ефіру ізопропенілборонової кислоти (3,31 мл, 17,6 ммоль, 3 екв.) в толуолі (200 мл). До нього додавали $Pd(PPh_3)_4$ (0,68 г, 0,59 ммоль, 0,1 екв.) і 2-(5-бром-2-хлорпіридин-4-іламіно)-N-метилбензамід (2 г, 5,87 ммоль, 1 екв.). Цю суміш знову дегазували N_2 протягом 30 хвил. До вказаної вище суміші однією порцією додавали дегазований розчин K_3PO_4 (4,98 г, 23,48 ммоль, 4 екв.) в H_2O (8 мл) і одержану суміш нагрівали при 110°C протягом ночі. Після завершення реакції їй дозволяли охолоджуватися до кімнатної температури й видаляли розчинник при зниженому тиску з виходом неочищеного продукту. Його очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (60-120 меш) з використанням як елюенту 0,5% MeOH-DCM з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді майже білої твердої речовини (0,8 г, 45%). 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 2,06 (с, 3H), 2,73-2,74 (д, 3H, $J=4,52$ Гц), 5,14 (с, 1H), 5,46 (с, 1H), 7,04-7,15 (м, 2H), 7,45-7,60 (м, 2H), 7,64-7,71 (м, 1H), 7,96 (с, 1H), 8,60-8,72 (уш.с, 1H), 9,87 (с, 1H). LC-MS $[M+H]^+=302,2$.

Приклад 57

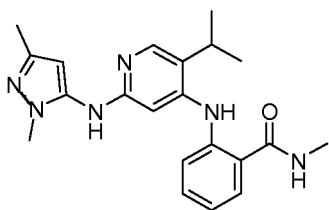
2-[2-(2,5-диметил-2H-піразол-3-іламіно)-5-ізопропенілпіридин-4-іламіно]-N-метилбензамід



У 10 мл мікрохвильову пробірку додавали 2-(2-хлор-5-ізопропенілпіридин-4-іламіно)-N-метилбензамід (0,075 г, 0,25 ммоль, 1 екв.), 2,5-диметил-2H-піразол-3-іламін (0,055 г, 0,50 ммоль, 2 екв.), Cs_2CO_3 (0,24 г, 0,74 ммоль, 3 екв.) і 1,4-діоксан (3 мл). Одержану суміш дегазували N_2 протягом 30 хвилин. Потім додавали $Pd(OAc)_2$ (0,015 г, 0,07 ммоль, 0,27 екв.) і BINAP (0,046 г, 0,074 ммоль, 0,3 екв.) і суміш знову дегазували N_2 протягом додаткових 10 хвилин. Одержану реакційну суміш опромінювали в мікрохвильовій печі СЕМ при 110°C і 150 Вт протягом 45 хвил. Перебіг реакції контролювали за допомогою LCMS. Після її завершення видаляли Cs_2CO_3 за допомогою фільтрування й фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії в нейтральному оксиді алюмінію з використанням як елюенту 0,2% MeOH-DCM. Це давало вказану в заголовку сполуку у вигляді майже білої твердої речовини (180 мг, 48%). 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 2,02-2,10 (м, 6H), 2,73-2,74 (д, 3H, $J=4,48$ Гц), 3,53 (с, 3H), 5,05 (с, 1H), 5,31 (с, 1H), 5,97 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,90-7,05 (м, 1H), 7,4-7,55 (м, 2H), 7,61-7,63 (д, 1H, $J=7,04$ Гц), 7,76 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,54-8,67 (уш.с, 1H), 9,61 (с, 1H). LC-MS $[M+H]^+=377,4$.

Приклад 58

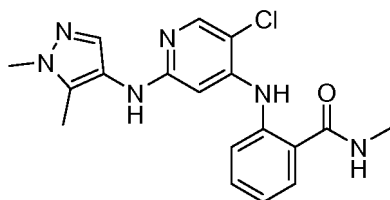
2-[2-(2,5-диметил-2H-піразол-3-іламіно)-5-ізопропілпіридин-4-іламіно]-N-метилбензамід



Розчин 2-[2-(2,5-диметил-2H-піразол-3-іламіно)-5-ізопропенілпіридин-4-іламіно]-N-метил-бензаміду (0,13 г, 0,345 ммоль, 1 екв.) в етанолі (10 мл) дегазували N_2 і до нього додавали PtO_2 (0,012 г, 0,052 ммоль, 0,15 екв.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері H_2 під тиском протягом 10 годин. Після завершення реакції проводили фільтрування реакційної суміші через шар целіту, який потім промивали етанолом (10 мл). Фільтрат випаровували при зниженому тиску з одержанням твердого залишку, який очищали промиванням простим діетиловим ефіром з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді сірої твердої речовини (80 мг, 61%). 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 1,24-1,26 (д, 6H, $J=6,76$ Гц), 2,05 (с, 3H), 2,75-2,76 (д, 3H, $J=4,48$ Гц), 2,89-3,10 (м, 1H), 3,53 (с, 3H), 5,96 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,85-7,10 (м, 1H), 7,40-7,50 (м, 2H), 7,65-7,67 (д, 1H, $J=7,76$ Гц), 7,86 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,60-8,70 (уш.с, 1H), 9,89 (с, 1H). LC-MS $[M+H]^+=379,2$.

Приклад 59

2-({5-хлор-2-[(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)аміно]-4-піридиніл}аміно)-N-метилбензамід



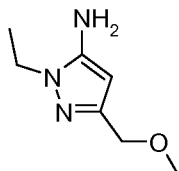
У 10 мл пробірку, що закривається, додавали 2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]-N-метилбензамід (95 мг, 0,321 ммоль), 1,5-диметил-1H-піразол-4-амін (35,7 мг, 0,321 ммоль), BINAP (20 мг, 0,032 ммоль), карбонат цезію (314 мг, 0,964 ммоль) і ацетат паладію (II) (7,21 мг, 0,032 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл). Реакційну судину закривали й нагрівали при $150^\circ C$ протягом 1 години. Реакційну суміш очищали з використанням препаративної ВЕРХ (0,1% мурашина кислота, від 5 до 95% вода:ацетонітрил). Фракції об'єднували й випаровували. Виділяли 2-({5-хлор-2-[(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)аміно]-4-піридиніл}аміно)-N-метилбензамід (16 мг, 0,037 ммоль, 11,38% вихід) у вигляді жовтого масла.

LCMS $(M+H)^+=371,1$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 2,17 (с, 3H), 2,91 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 6,47 (с, 1H), 7,13-7,24 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,46-7,57 (м, 2H), 7,67 (дд, $J=7,83, 1,26$ Гц, 1H), 7,82 (с, 1H).

Приклад 60

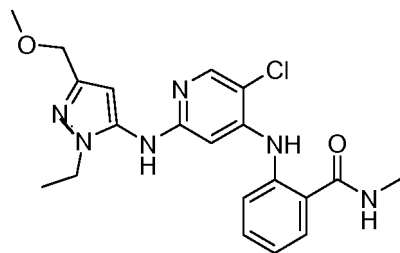
2-({5-хлор-2-[(1-етил-3-[(метилокси)метил]-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл}аміно)-N-метилбензамід

60a) 1-етил-3-[(метилокси)метил]-1H-піразол-5-амін



У 25 мл круглодонну колбу додавали 4-(метилокси)-3-оксобутаннітрил (500 мг, 4,42 ммоль), етилгідразин (655 мг, 4,42 ммоль) і 2 М HCl (2,210 мл, 4,42 ммоль) в етанолі (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш випаровували й розділяли між 20 мл етилацетату і 20 мл 1 М Na_2CO_3 . Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, фільтрували й випаровували з одержанням 1-етил-3-[(метилокси)метил]-1H-піразол-5-аміну (450 мг, 2,465 ммоль, 55,8% вихід) у вигляді жовтого масла. Продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS $(M+H)^+=156,1$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 1,20 (т, $J=7,20$ Гц, 3H), 3,19 (с, 3H), 3,82 (кв., $J=7,33$ Гц, 2H), 4,11 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 5,22 (с, 1H).

60b) 2-({5-хлор-2-[(1-етил-3-[(метилокси)метил]-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл}аміно)-N-метилбензамід

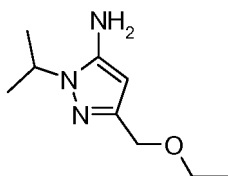


Зазначену в заголовку сполуку одержували по суті, як описано в прикладі 59, за винятком використання 1-етил-3-[(метилокси)метил]-1H-піразол-5-аміну замість 5-аміно-1-метил-1H-піразолу. LCMS (M+H)⁺=415,1 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,24 (т, J=7,20 Гц, 3H), 2,78 (д, J=4,55 Гц, 3H), 3,23 (с, 3H), 3,95 (кв., J=7,07 Гц, 2H), 4,25 (с, 2H), 6,20 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 7,05-7,16 (м, 1H), 7,44-7,60 (м, 2H), 7,70 (дд, J=7,83, 1,26 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,69 (кв., J=4,29 Гц, 1H), 10,12 (с, 1H).

Приклад 61

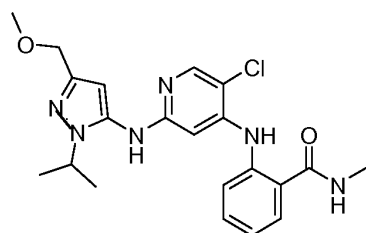
2-[(5-хлор-2-[[3-[(етилокси)метил]-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-N-метилбензамід

61a) 3-[(етилокси)метил]-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-амін



У 25 мл круглодонну колбу додавали 4-(етилокси)-3-оксобутаннітрил (550 мг, 4,33 ммоль), ізопропілгідразингідрохлорид (478 мг, 4,33 ммоль) і HCl (2,163 мл, 4,33 ммоль) в етанолі (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш випаровували й розділяли між 20 мл етилацетату і 20 мл 1 М Na₂CO₃. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, фільтрували й випаровували. Виділяли 3-[(етилокси)метил]-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-амін (520 мг, 2,84 ммоль, 65,6% вихід) у вигляді жовтого масла. Продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,09 (т, J=7,07 Гц, 3H), 1,26 (д, J=6,57 Гц, 6H), 3,40 (кв., J=6,91 Гц, 2H), 4,16 (с, 2H), 4,32 (квінтет, J=6,57 Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 5,22 (с, 1H).

61b) 2-[(5-хлор-2-[[3-[(етилокси)метил]-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-N-метилбензамід

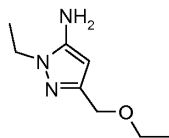


Зазначену в заголовку сполуку одержували по суті, як описано в прикладі 59, за винятком використання 3-[(етилокси)метил]-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-аміну замість 5-аміно-1-метил-1H-піразолу. LCMS (ES) m/z=443,1 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 1,21 (т, J=7,07 Гц, 3H), 1,40 (д, J=6,82 Гц, 6H), 2,91 (с, 3H), 3,56 (кв., J=6,91 Гц, 2H), 4,45 (с, 2H), 4,53 (квінтет, J=6,69 Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 7,05-7,18 (м, 1H), 7,40-7,56 (м, 2H), 7,62-7,70 (м, 1H), 7,92 (с, 1H).

Приклад 62

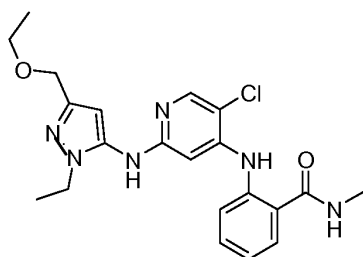
2-[(5-хлор-2-[(1-етил-3-[(етилокси)метил]-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл)аміно]-N-метилбензамід

62a) 1-етил-3-[(етилокси)метил]-1H-піразол-5-амін



У 25 мл круглодонну колбу додавали 4-(етилокси)-3-оксобутаннітрил (550 мг, 4,33 ммоль), етилгідразіноксалат (641 мг, 4,33 ммоль) і HCl (2,163 мл, 4,33 ммоль) в етанолі (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш випаровували й розділяли між 20 мл етилацетату і 20 мл 1 М Na₂CO₃. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, фільтрували й випаровували. Виділяли 1-етил-3-[(етилокси)метил]-1H-піразол-5-амін (420 мг, 2,234 ммоль, 51,6% вихід) у вигляді жовтого масла. Продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS (M+H)⁺=170,1 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,08 (т, J=6,95 Гц, 3H), 1,19 (т, J=7,07 Гц, 3H), 3,37-3,43 (м, 2H), 3,81 (кв., J=7,24 Гц, 2H), 4,15 (с, 2H), 5,09 (с, 2H), 5,22 (с, 1H).

62b) 2-({5-хлор-2-[(1-етил-3-[(етилокси)метил]-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл}аміно)-N-метилбензамід

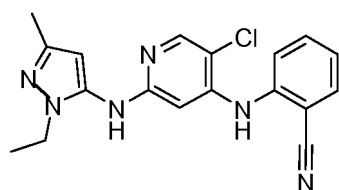


Зазначену в заголовку сполуку одержували по суті, як описано в прикладі 59, за винятком використання 1-етил-3-[(етилокси)метил]-1H-піразол-5-амін замість 5-аміно-1-метил-1H-піразолу. LCMS (M+H)⁺=429,1 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 1,21 (т, J=7,07 Гц, 3H), 1,34 (т, J=7,33 Гц, 3H), 2,91 (с, 3H), 3,55 (кв., J=6,91 Гц, 2H), 4,04 (кв., J=7,33 Гц, 2H), 4,43 (с, 2H), 6,22 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 7,10-7,20 (м, 1H), 7,45-7,53 (м, 1H), 7,53-7,58 (м, 1H), 7,66 (дд, J=7,83, 1,52 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H).

Приклад 63

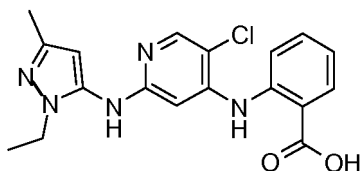
2-({5-хлор-2-[(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл}аміно)-N-гідрокси-N-метилбензамід

63a) 2-({5-хлор-2-[(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл}аміно)бензонітрилу



У 50 мл пробірку додавали 2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]бензонітрил (738 мг, 2,80 ммоль), 1-етил-3-метил-1H-піразол-5-амін (350 мг, 2,80 ммоль), BINAP (696 мг, 1,118 ммоль), карбонат цезію (2733 мг, 8,39 ммоль) і ацетат паладію (II) (62,8 мг, 0,280 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл). Реакційну суміш нагрівали до 120°C протягом 18 годин. Тверду речовину фільтрували й видаляли, а розчин концентрували. Потім продукт розчиняли в 1 М HCl (1 мл) і екстрагували EtOAc. Органічний шар видаляли. Водний шар нейтралізували 1 М NaOH (до pH=8) і екстрагували EtOAc. Органічний шар розділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували й випаровували. Тверду речовину розчиняли в 20 мл EtOAc і додавали 20 мл води і 1 мл оцтової кислоти. Органічний шар розділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували й випаровували. Виділяли 2-({5-хлор-2-[(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл}аміно) бензонітрил (450 мг, 1,275 ммоль, 45,6% вихід) у вигляді помаранчевої піни. Цей продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS (M+H)⁺=353,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,19 (т, J=7,20 Гц, 3H), 1,91 (с, 3H), 3,84 (кв., J=7,24 Гц, 2H), 5,92 (с, 1H), 6,03 (с, 1H), 7,41 (тд, J=7,64, 0,88 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,76 (тд, J=7,83, 1,52 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=7,83, 1,52 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 8,47 (д, J=7,07 Гц, 1H), 11,98 (уш.с, 1H).

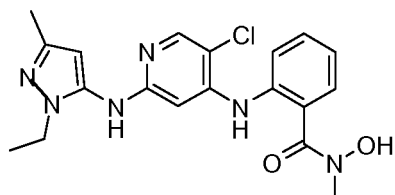
63b) 2-({5-хлор-2-[(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл}аміно)бензойна кислота



У 50 мл круглодонну колбу додавали 2-((5-хлор-2-[(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл)аміно)бензонітрил (300 мг, 0,850 ммоль) і 1 М розчин NaOH (10 мл, 10,00 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл). Суміш нагрівали при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 18 годин. Етилацетат додавали (20 мл) і шари розділяли, весь продукт залишався у водній фазі. Водну фазу нейтралізували 6 Н HCl і додавали 40 мл етилацетату. Органічний шар розділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували й випаровували. Виділяли

2-((5-хлор-2-[(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл)аміно)бензойну кислоту (220 мг, 0,562 ммоль, 66,1% вихід) у вигляді майже білої твердої речовини й використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS (M+H)⁺=372,1; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 1,33 (т, J=7,20 Гц, 4H), 2,22 (с, 3H), 4,00 (кв., J=7,33 Гц, 2H), 6,01 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 7,06 (тд, J=7,52, 1,14 Гц, 1H), 7,39-7,49 (м, 1H), 7,49-7,55 (м, 1H), 7,87-7,94 (м, 1H), 8,05 (дд, J=7,83, 1,52 Гц, 1H).

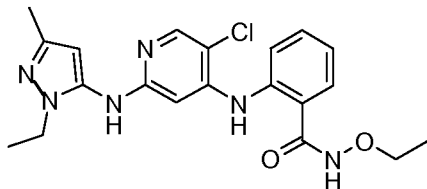
63с) 2-((5-хлор-2-[(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл)аміно)-N-гідрокси-N-метилбензамід



Розчин 2-((5-хлор-2-[(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл)аміно)бензойної кислоти (55 мг, 0,148 ммоль), НОВТ (22,65 мг, 0,148 ммоль) і EDC (28,4 мг, 0,148 ммоль) у N,N-диметилформаміді (DMF) (5 мл) перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До цього розчину додавали N-метилгідроксиамін (12,35 мг, 0,148 ммоль) і розчин перемішували протягом додаткових 15 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до 5°C і краплинно додавали DIEA (0,052 мл, 0,296 ммоль). Після додавання реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш очищали із застосуванням препаративної ВЕРХ (0,1% мурашина кислота, 5 до 95% вода:ацетонітрил). Фракції об'єднували й випаровували. Виділяли 2-((5-хлор-2-[(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл)аміно)-N-гідрокси-N-метилбензамід (16 мг, 0,034 ммоль, 23,05% вихід) у вигляді білої твердої речовини. LCMS (M+H)⁺=401,0 (M+H); ¹H ЯМР (400МГц, MeOD) δ м.д. 1,30 (т, J=7,20 Гц, 3H), 2,19 (с, 3H), 3,37 (д, J=1,52 Гц, 3H), 3,96 (кв., J=7,07 Гц, 2H), 5,95 (с, 1H), 6,32 (с, 1H), 7,21-7,33 (м, 1H), 7,42-7,53 (м, 2H), 7,56 (д, J=7,33 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H).

Приклад 64

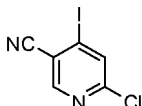
2-((5-хлор-2-[(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл)аміно)-N-(етилокси)бензамід



Зазначену в заголовку сполуку одержували по суті, як описано в прикладі 63, за винятком використання О-етилгідроксиамінгідрохлориду замість N-метилгідроксиаміну. LCMS (M+H)⁺=415,1 (M+H); ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 1,23-1,42 (м, 6H), 2,21 (с, 3H), 3,87-4,10 (м, 4H), 5,99 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 7,11-7,28 (м, 1H), 7,46-7,71 (м, 3H), 7,92 (с, 1H).

Проміжна сполука 13

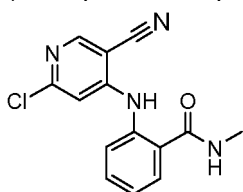
6-хлор-4-йодонікотиніонітрил



До суміші THF (100 мл) і гексану (40 мл) в атмосфері азоту додавали DIPA (22,21 мл, 158,78 ммоль, 1,1 екв.). Суміш охолоджували до -80°C і до неї краплинно додавали $n\text{-BuLi}$ (63,57 мл, 158,78 ммоль, 1,1 екв.). Після завершення додавання одержаній суміші дозволяли нагріватися й перемішували при -10°C протягом 15 хвил. Реакційну суміш знову охолоджували до -80°C і краплинно додавали розчин 6-хлорнікотинонітрилу (20 г, 144,35 ммоль, 1 екв.) в THF (100 мл). Одержану суміш перемішували при -80°C протягом 1 години. Через 1 годину однією порцією додавали розчин йоду (43,96 г, 173,22 ммоль, 1,2 екв.) в THF (100 мл). Після завершення реакції реакцію гасили водою (100мл) і реакційну суміш екстрагували простим діетиловим ефіром (6×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином тіосульфату натрію (2×100 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Неочищену сполуку очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (100-200 меш) з використанням як елюенту 2% етилацетату-гексану з виходом вказаної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (15 г, 39%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,38 (с, 1H), 8,79 (с, 1H). LC-MS розраховували для $\text{C}_6\text{H}_2\text{ClIN}_2$ (M+H), 264,90, виявили 264,9.

Проміжна сполука 14

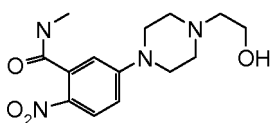
2-(2-хлор-5-ціанопіридин-4-іламіно)-N-метилбензамід



Суміш 6-хлор-4-йодонікотинонітрилу (14 г, 53,03 ммоль, 1 екв.), 2-аміно-N-метоксибензаміду (7,96 г, 53,03 ммоль, 1 екв.) і K_3PO_4 (28,14 г, 132,57 ммоль, 2,5 екв.) в 1,4-діоксані (250 мл) дегазували N_2 протягом 1 години. До цієї суміші додавали $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,238 г, 1,06 ммоль, 0,02 екв.) і DPEPhos (2,28 г, 4,24 ммоль, 0,08 екв.). Одержану реакційну суміш дегазували N_2 протягом додаткових 15 хвилин, після чого одержану реакційну суміш перемішували при 110°C протягом ночі. Після завершення реакції тверду речовину збирали за допомогою фільтрування, розчиняли у воді (500 мл) і екстрагували етилацетатом (5×200 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеної речовини. Її очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (60-120 меш) з використанням як елюенту 0,2% метанолового аміаку (10% аміак у MeOH), в дихлорметані з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (9 г, 59%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 2,75 (д, 3H, $J=4,56$ Гц), 7,09 (с, 1H), 7,25-7,35 (м, 1H), 7,53-7,60 (м, 2H), 7,72 (д, 1H, $J=7,48$ Гц), 8,56 (с, 1H), 8,69-8,79 (уш.с, 1H), 10,65 (с, 1H). LC-MS розраховували для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClIN}_4\text{O}$ (M+H), 287,06, виявили 286,9.

Проміжна сполука 15

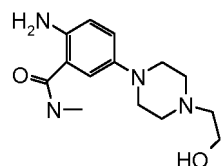
5-[4-(2-гідроксіетил)-1-піперазиніл]-N-метил-2-нітробензамід 3



Розчин 5-фтор-N-метил-2-нітробензаміду, 1-(2-гідроксіетил)піперазину й основи Хуніга у 20 мл DMF перемішували при кімнатній температурі протягом вихідних. Одержану суміш насухо випаровували із застосуванням роторного випарника й залишок очищали на випарній колонці SF40-150 при 2%-10% MeOH/ CH_2Cl_2 . Продукт виходив при 7% MeOH/ CH_2Cl_2 . MS(ES) m/z 309 [M+H].

Проміжна сполука 16

2-аміно-5-[4-(2-гідроксіетил)-1-піперазиніл]-N-метилбензамід 4

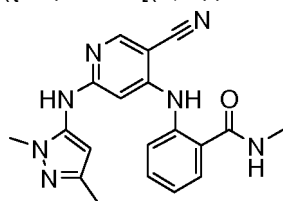


Розчин 5-[4-(2-гідроксіетил)-1-піперазиніл]-N-метил-2-нітробензаміду 3 в 250 мл MeOH в 250 мл круглодонній колбі перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню під тиском протягом ночі. Одержану суміш фільтрували для відділення каталізатора Pd. TLC у 10%

MeOH/CH₂Cl₂ показала відсутність вихідної речовини й більшість продукту. Розчинник насucho випаровували із застосуванням роторного випарника й залишок використовували без додаткового очищення. MS(ES) m/z 279 [M+H].

Приклад 65

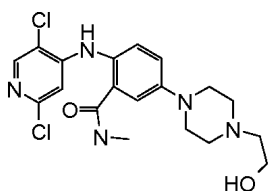
5 2-({5-ціано-2-[(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл}аміно)-N-метилбензамід



2-({5-ціано-2-[(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл}аміно)-N-метилбензамід синтезували по суті відповідно до способу прикладу 55 із застосуванням проміжної сполуки 15 і 5-аміно-1,3-диметилпіразолу. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 2,08 (д, 3H), 2,77 (д, 3H), 3,53 (с, 3H), 6,01 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,01 (с, 1H), 7,18 (т, 1H), 7,54 (т, 2H), 7,72 (д, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,71 (д, 1H), 9,15 (с, 1H), 10,33 (с, 1H). LC-MS (M+H)⁺ 362,0.

Приклад 66

2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]-5-[4-(2-гідроксіетил)-1-піперазиніл]-N-метилбензамід 6



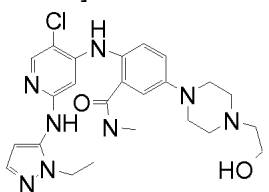
15 У пробірку, що закривається, поміщали 2,5-дихлор-4-йодопіридин, 2-аміно-5-[4-(2-гідроксіетил)-1-піперазиніл]-N-метилбензамід 4 і карбонат цезію в 1,4-діоксані. Реакційну суміш дегазували азотом протягом 10 хвил. В цей самий час в неї додавали BINAP і ацетат паладію (II) і реакційну суміш нагрівали в масляній бані при 120°C протягом ночі.

20 TLC у 10% EtOAc/гексані показала відсутність 2,5-дихлор-4-індопіридину. TLC в 10% MeOH/CH₂Cl₂ показала відсутність 2-аміно-5-[4-(2-гідроксіетил)-1-піперазиніл]-N-метилбензаміду. LCMS показала, що в реакції існує пік, який може бути бажаним продуктом. При підтримці температури реакційної суміші приблизно при 80°C, її фільтрували й тверду речовину промивали THF і CH₃CN. Тверду речовину фільтрували, сушили у вакуумі й очищали за допомогою випарної колонки з 1-8% MeOH/CH₂Cl₂ з одержанням вказаного в заголовку

25 продукту у вигляді коричневого масла. MS(ES) m/z 426 [M+2H].

Приклад 67

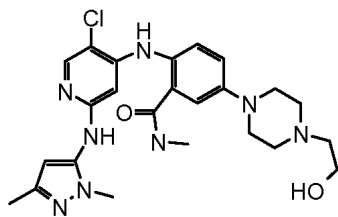
2-({5-хлор-2-[(1-етил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл}аміно)-5-[4-(2-гідроксіетил)-1-піперазиніл]-N-метилбензамід 9



30 У пробірку, що закривається, поміщали 2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]-5-[4-(2-гідроксіетил)-1-піперазиніл]-N-метилбензамід 6, 1-етил-1H-піразол-5-амін і карбонат цезію в 1,4-діоксані. Реакційну суміш дегазували азотом протягом 10 хвил. У цей самий час додавали BINAP і ацетат паладію (II) і реакційну суміш нагрівали до 160°C в мікрохвильовій печі протягом 40 хвилин. LCMS показала пік, який, як вважають, є бажаним продуктом. Розчинник випаровували із застосуванням роторного випарника насucho й залишок очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням вказаного в заголовку продукту. MS(ES) m/z 500 [M+H].

Приклад 68

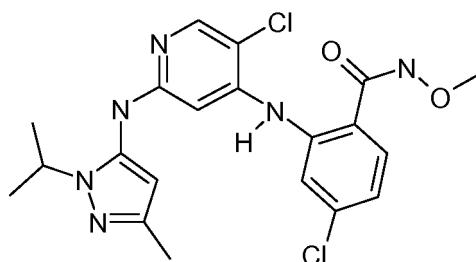
2-({5-хлор-2-[(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл}аміно)-5-[4-(2-гідроксіетил)-1-піперазиніл]-N-метилбензамід 10



У пробірку, що закривається, поміщали 2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]-5-[4-(2-гідроксіетил)-1-піперазиніл]-N-метилбензамід 6, 1-етил-1H-піразол-5-амін і карбонат цезію в 1,4-діоксані. Реакційну суміш дегазували азотом протягом 10 хвил. Потім в неї додавали BINAP і ацетат паладію (II) та реакційну суміш нагрівали до 160°C в мікрохвильовій печі протягом 40 хвилин. LCMS показала пік, який, як вважають, є бажаним продуктом. Розчинник випаровували із застосуванням роторного випарника насухо й залишок очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням продукту. MS(ES) m/z 500 [M+H].

Приклад 69

4-хлор-2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-N-(метилокси)бензамід



Стадія 1:

До дегазованого розчину 2,5-дихлор-4-йодопіридину (4,5 г, 16,43 ммоль), 2-аміно-4-хлорбензонітрилу (2,507 г, 16,43 ммоль) і трифосфату калію (10,46 г, 49,3 ммоль) в 1,4-діоксані (60 мл), перемішаного в атмосфері азоту при кімнатній температурі, додавали DPEPhos (0,708 г, 1,314 ммоль) і ацетат паладію (0,148 г, 0,657 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрували. Розчин випаровували. Додавали простий ефір (50 мл) і утворювану тверду речовину фільтрували. Виділяли 4-хлор-2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]бензонітрил (2,8 г, 9,38 ммоль, 57,1% вихід) у вигляді помаранчевої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 6,70 (с, 1H), 7,53 (дд, J=8,34, 2,02 Гц, 1H), 7,65 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,95 (д, J=8,34 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 9,12 (уш.с, 1H); ВЕРХ Rt=3,50 хвил, MS (ESI): 298,0, 300,0 [M+H]⁺.

Стадія 2:

Розчин 4-хлор-2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]бензонітрилу (2,8 г, 9,38 ммоль), 3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-аміну (1,305 г, 9,38 ммоль) і карбонату цезію (9,17 г, 28,1 ммоль) в 1,4-діоксані (40 мл) дегазували. Додавали DPEPhos (0,404 г, 0,750 ммоль) з подальшим ацетатом паладію (0,084 г, 0,375 ммоль) і суспензію кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Тверду речовину фільтрували, реакційну суміш випаровували. Чорне масло очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці на силікагелі (5% EtOAc:DCM). Об'єднані фракції випаровували. Одержане масло розчиняли в діоксані (20 мл), і додавали гідроксид натрію (20 мл, 20,00 ммоль), і реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Шари розділяли й органічний шар промивали 20мл 1 М NaOH. Водні шари об'єднували й промивали EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над MgSO₄ і фільтрували. Розчин випаровували, суспендували в ацетонітрилі й фільтрували. Виділяли 4-хлор-2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]бензойну кислоту (260 мг, 0,619 ммоль, 6,60% вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,28 (д, J=6,57 Гц, 6H), 1,91 (с, 1H), 2,13 (с, 3H), 4,43 (квінтет, J=6,57 Гц, 1H), 5,97 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 7,05 (дд, J=8,46, 1,89 Гц, 1H), 7,48 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,96 (д, J=8,34 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,61 (с, 1H); ВЕРХ Rt=2,70 хвил, MS (ESI): 420,1, 422,0 [M+H]⁺.

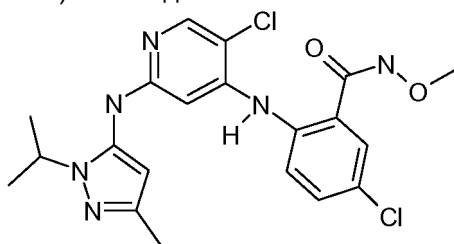
Стадія 3:

До розчину 4-хлор-2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]бензойної кислоти (260 мг, 0,619 ммоль) у N,N-диметилформаміді (DMF) (20 мл) додавали НОБТ (114 мг, 0,742 ммоль) і EDC (142 мг, 0,742 ммоль) і реакційну суміш

перемішували протягом 30 хвил. До цього розчину додавали гідрохлорид О-метоксиаміну (62,0 мг, 0,742 ммоль) і через 30 хвил реакційну суміш охолоджували до 0°C і додавали DIEA (0,323 мл, 1,856 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом вихідних. Додавали воду (100 мл) з подальшою оцтовою кислотою (1 мл) і реакційну суміш екстрагували 2×50 мл етилацетату. Органічний шар промивали 2×50 мл насиченого KHC₃O₃, насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄ і випаровували. Одержане жовте масло очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці на силікагелі з використанням DCM:EtOAc (від 10% до 100%). Виділяли 4-хлор-2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-N-(метилокси)бензамід (85 мг, 0,180 ммоль, 29,1% вихід) у вигляді білої піни. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,27 (д, J=6,57 Гц, 6H), 2,12 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 4,41 (квінтет, J=6,57 Гц, 1H), 5,95 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 7,01-7,39 (м, 1H), 7,55-7,88 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 9,76 (уш.с, 1H), 12,01 (уш.с, 1H); ВЕРХ Rt=2,50 хвил, MS (ESI): 449,0, 451,1 [M+H]⁺.

Приклад 70

4-хлор-2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-N-(метилокси)бензамід



Стадія 1:

До дегазованого розчину 2,5-дихлор-4-йодопіридину (4,5 г, 16,43 ммоль), 2-аміно-5-хлорбензонітрилу (2,507 г, 16,43 ммоль) і трифосфату калію (10,46 г, 49,3 ммоль) в 1,4-діоксані (60 мл), перемішуваного в атмосфері азоту при кімнатній температурі, додавали DPEPhos (0,708 г, 1,314 ммоль) і ацетат паладію (0,148 г, 0,657 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрували. Реакційну суміш випаровували. Додавали простий ефір (50 мл) і тверду речовину фільтрували. Виділяли 5-хлор-2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]бензонітрил (1,8 г, 5,43 ммоль, 33,0% вихід) у вигляді помаранчевої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 6,63 (с, 1H), 7,52 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,59, 2,53 Гц, 1H), 8,09 (д, J=2,53 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 9,06 (уш.с, 1H); ВЕРХ Rt=3,53 хвил, MS (ESI): 298,0, 299,9 [M+H]⁺.

Стадія 2:

До розчину 5-хлор-2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]бензонітрилу (1,8 г, 6,03 ммоль) і 3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-аміну (0,839 г, 6,03 ммоль) у 1,4-діоксані (40 мл) додавали карбонат цезію (5,89 г, 18,09 ммоль) і реакційну суміш дегазували. Додавали DPEPhos (0,260 г, 0,482 ммоль) з подальшим ацетатом паладію (0,054 г, 0,241 ммоль) і реакційну суміш нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом ночі. Потім суспензію фільтрували. Діоксан випаровували. Тверду речовину розділяли між 1 M HCl і етилацетатом. Шари розділяли й органічний шар видаляли. Шар, що містить HCl, нейтралізували й екстрагували 2×50 мл етилацетату. Органічні шари об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували й випаровували. Виділяли 5-хлор-2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]бензонітрил (850 мг, 2,118 ммоль, 35,1% вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,25 (д, J=6,57 Гц, 6H), 2,09 (с, 3H), 4,35 (квінтет, J=6,57 Гц, 1H), 5,89 (с, 1H), 6,03 (с, 1H), 7,46 (д, J=8,84 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,72, 2,65 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 8,11 (д, J=2,53 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), ВЕРХ Rt=2,60 хвил, MS (ESI): 400,8, 403,1 [M+H]⁺.

Стадія 3:

Розчин 5-хлор-2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-бензонітрилу (850 мг, 2,118 ммоль) у гідроксиді натрію - 1 M (20 мл, 20,00 ммоль) і 1,4-діоксані (20 мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Додавали етилацетат і розділяли шари. Органічний шар промивали 1 M NaOH (40 мл). Об'єднані водні шари промивали етилацетатом. Органічні шари об'єднували, випаровували, розчиняли в MeOH і знову випаровували. Виділяли 5-хлор-2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]бензойну кислоту (800мг, 1,903 ммоль, 90% вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,28 (д, J=6,57 Гц, 6H), 2,12 (с, 3H), 4,40 (квінтет, J=6,51 Гц, 1H), 5,97 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 7,56-7,62 (м, 1H), 7,62-7,69 (м, 1H), 7,94 (д,

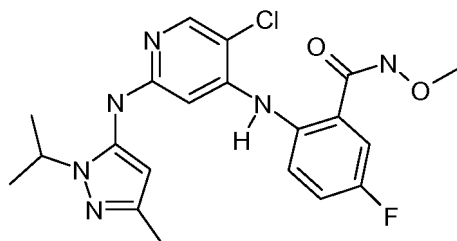
$J=2,27$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 9,94 (уш.с, 1H), 13,97 (уш.с, 1H); ВЕРХ $R_t=2,65$ хвил, MS (ESI): 420,2, 421,1 $[M+H]^+$.

Стадія 4:

До розчину 5-хлор-2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)-аміно]бензойної кислоти (830 мг, 1,975 ммоль) у N,N-диметилформаміді (20 мл) додавали НОBT (363 мг, 2,370 ммоль) і EDC (454 мг, 2,370 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвил. До цього розчину додавали о-гідрохлорид метоксиаміну (198 мг, 2,370 ммоль) і через 30 хвил суміш охолоджували до 0°C. Додавали DIEA (1,032 мл, 5,92 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом вихідних. Додавали воду (100 мл) з подальшою оцтовою кислотою (1 мл) і розчин екстрагували 2×50 мл етилацетату. Органічний шар промивали 2×50 мл насиченого $KHCO_3$, насиченим сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$ і випаровували. Продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці на силікагелі із застосуванням EtOAc:DCM (від 10% до 100%). Виділяли 5-хлор-2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-N-(метилокси)бензамід (250 мг, 0,529 ммоль, 26,8% вихід) у вигляді білої піни. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 1,27 (д, $J=6,57$ Гц, 6H), 2,11 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 4,20-4,55 (м, 1H), 5,94 (с, 1H), 6,63 (с, 1H), 7,59 (с, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 9,43 (уш.с, 1H), 12,03 (уш.с, 1H); ВЕРХ $R_t=2,46$ хвил, MS (ESI): 449,1, 451,1 $[M+H]^+$.

Приклад 71

2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-5-фтор-N-(метилокси)бензамід



Стадія 1:

До дегазованого розчину 2,5-дихлор-4-йодопіридину (8 г, 29,2 ммоль), 2-аміно-5-фторбензонітрилу (3,98 г, 29,2 ммоль) і трифосфату калію (18,60 г, 88 ммоль) в 1,4-діоксані (100 мл), перемішуваного в атмосфері азоту при кімнатній температурі, додавали DPEPhos (1,258 г, 2,337 ммоль) і ацетат паладію (0,262 г, 1,168 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрували. Розчинник випаровували. Додавали простий ефір (50 мл) і тверду речовину фільтрували. Виділяли 2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]-5-фторбензонітрил (7,09 г, 25,1 ммоль, 86% вихід) у вигляді помаранчевої твердої речовини. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 6,44 (с, 1H), 7,46-7,58 (м, 2H), 7,66 (дд, $J=8,08$, 2,78 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H); ВЕРХ $R_t=3,23$ хвил, MS (ESI): 382,0, 384,19 $[M+H]^+$.

Стадія 2:

До розчину 2-[(2,5-дихлор-4-піридиніл)аміно]-5-фторбензонітрилу (7,09 г, 25,1 ммоль) і 3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-аміну (3,5 г, 25,1 ммоль) у 1,4-діоксані (100 мл) додавали карбонат цезію (24,58 г, 75 ммоль) і реакційну суміш дегазували. Додавали DPEPhos (1,083 г, 2,012 ммоль) з подальшим ацетатом паладію (0,226 г, 1,006 ммоль) і реакційну суміш нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом ночі. Потім суспензію фільтрували. Діоксан випаровували. Тверду речовину очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці на силікагелі (10% DCM: EtOAc). Фракції збирали й випаровували. Жовте масло розчиняли в простому діетиловому ефірі, обробляли ультразвуком й фільтрували. Виділяли 2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-5-фторбензонітрил (1,3 г, 3,21 ммоль, 12,76% вихід) у вигляді білої твердої речовини; 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 1,35 (д, $J=6,82$ Гц, 6H), 2,20 (с, 3H), 4,43 (квінтет, $J=6,69$ Гц, 1H), 5,82 (с, 1H), 5,89 (с, 1H), 7,47-7,57 (м, 2H), 7,61-7,74 (м, 1H), 7,88 (с, 1H); ВЕРХ $R_t=2,40$ хвил, MS (ESI): 385,2 $[M+H]^+$.

Стадія 3:

Розчин 2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-5-фторбензонітрилу (1,3 г, 3,38 ммоль) у гідроксиді натрію - 1 M (10 мл, 10,00 ммоль) і 1,4-діоксані (10 мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Додавали етилацетат і шари розділяли. Органічний шар промивали 1 M NaOH (40 мл). Об'єднані водні шари промивали

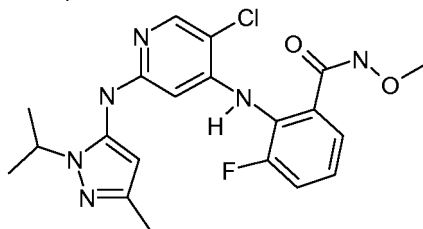
етилацетатом і нейтралізували оцтовою кислотою. Продукт виділяли за допомогою фільтрування. Виділяли 2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-5-фторбензойну кислоту (1,1 г, 2,72 ммоль, 27,2% вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,27 (д, J=6,57 Гц, 6H), 2,11 (с, 3H), 4,39 (квінтет, J=6,57 Гц, 1H), 5,95 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 7,51 (тд, J=8,40, 3,16 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=9,09, 4,80 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=9,22, 3,16 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 9,66 (уш.с, 1H), 13,88 (уш.с, 1H); ВЕРХ Rt=2,44 хвил, MS (ESI): 404,3 [M+H]⁺.

Стадія 4:

До розчину 2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-5-фторбензойної кислоти (1128 мг, 2,79 ммоль) у N,N-диметилформаміді (DMF) (20 мл) додавали НОВТ (513 мг, 3,35 ммоль) з подальшим EDC (643 мг, 3,35 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвил. До цього розчину додавали гідрохлорид о-метоксиаміну (280 мг, 3,35 ммоль) і через 30 хвил при 0°C додавали DIEA (1,460 мл, 8,38 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 24 години. Додавали воду (100 мл) з подальшою оцтовою кислотою (1 мл) і розчин екстрагували 2×50 мл етилацетату. Органічний шар розділяли, промивали 2×50 мл насиченого КНСО₃, насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄ і випаровували. Одержане масло суспендували в дихлорметані й фільтрували. Виділяли 2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-5-фтор-N-(метилокси)бензамід (620 мг, 1,361 ммоль, 48,7% вихід) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,26 (д, J=6,57 Гц, 6H), 2,10 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 4,38 (квінтет, J=6,57 Гц, 1H), 5,92 (с, 1H), 6,50 (с, 1H), 7,41-7,52 (м, 2H), 7,58 (дд, J=8,72, 4,67 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 11,95 (с, 1H); ВЕРХ Rt=2,24 хвил, MS (ESI): 433,4 [M+H]⁺.

Приклад 72

2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-3-фтор-N-(метилокси)бензамід



Стадія 1:

До дегазованого розчину 2,5-дихлор-4-йодопіридину (8 г, 29,2 ммоль), 2-аміно-3-фторбензонітрилу (3,98 г, 29,2 ммоль) і трифосфату калію (18,60 г, 88 ммоль) в 1,4-діоксані (60 мл), перемішаного в атмосфері азоту при кімнатній температурі, додавали DPEPhos (1,258 г, 2,337 ммоль) і ацетат паладію (0,262 г, 1,168 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрували. Додавали 3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-амін (4,07 г, 29,2 ммоль) і карбонат цезію (28,6 г, 88 ммоль). Реакційну суміш дегазували й додавали ацетат паладію (0,262 г, 1,168 ммоль) і DPEPhos (1,258 г, 2,337 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували й тверду речовину розчиняли у воді, нагрівали до 50°C і перемішували протягом 10 хвилин, потім знову фільтрували. Виділяли 2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-3-фторбензо-нітрil (6 г, 15,59 ммоль, 53,4% вихід) у вигляді помаранчевої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,23 (д, J=6,57 Гц, 6H), 2,07 (с, 3H), 4,32 (квінтет, J=6,57 Гц, 1H), 5,64 (д, J=2,02 Гц, 1H), 5,83 (с, 1H), 7,39-7,58 (м, 1H), 7,63-7,82 (м, 2H), 7,88 (с, 1H), 8,26 (уш.с, 1H), 8,41 (уш.с, 1H); ВЕРХ Rt=2,35 хвил, MS (ESI): 385,0 [M+H]⁺.

Стадія 2:

Розчин 2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-3-фторбензонітрилу (4,5 г, 11,69 ммоль) у гідроксиді натрію - 1 М (10 мл, 10,00 ммоль) і 1,4-діоксані (10 мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Додавали етилацетат і шари розділяли. Органічний шар промивали 1 М NaOH (40 мл). Об'єднані водні шари промивали етилацетатом і нейтралізували оцтовою кислотою. Тверду речовину фільтрували. Виділяли 2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-3-фторбензойну кислоту (3,2 г, 7,53 ммоль, 75% вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,24 (д, J=6,57 Гц, 6H), 2,09 (с, 3H), 4,34 (квінтет, J=6,57 Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 5,91 (д, J=5,81 Гц, 1H), 7,35 (тд, J=8,02, 4,93 Гц, 1H), 7,54-7,65 (м, 1H), 7,81 (д, J=7,58 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,88 (уш.с, 1H), 13,74 (уш.с, 1H); ВЕРХ Rt=2,36 хвил, MS (ESI):

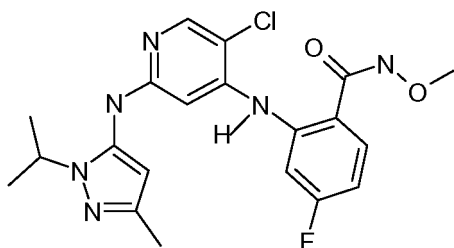
404,3 [M+H]⁺.

Стадія 3:

До розчину 2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-3-фторбензойної кислоти (3,2 г, 7,92 ммоль) у N,N-диметилформаміді (DMF) (50 мл) додавали НОВТ (1,456 г, 9,51 ммоль) і EDC (1,823 г, 9,51 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвил. До цього розчину додавали гідрохлорид О-метоксиламіну (0,794 г, 9,51 ммоль). Через 30 хвил реакційну суміш охолоджували до 0°C і додавали DIEA (4,14 мл, 23,77 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 24 години. Додавали воду (100 мл) з подальшою оцтовою кислотою (1 мл) і розчин екстрагували 2×50 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивали 2×50 мл насиченого КНСО₃, насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄ й випаровували. Масло суспендували в дихлорметані й фільтрували. Виділяли 2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-3-фтор-N-(метилокси)бензамід (1,1 г, 2,414 ммоль, 30,5% вихід) у вигляді білої твердої речовини; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,24 (д, J=6,57 Гц, 6H), 2,08 (с, 3H), 3,68 (с, 3H), 4,33 (квінтет, J=6,57 Гц, 1H), 5,83 (д, J=5,05 Гц, 1H), 5,84 (с, 1H), 7,30-7,49 (м, 2H), 7,49-7,63 (м, 1H), 7,92 (с, 1H), 8,41 (д, J=4,29 Гц, 2H), 11,85 (с, 1H); ВЕРХ Rt=2,18 хвил, MS (ESI): 433,3 [M+H]⁺.

Приклад 73

2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-4-фтор-N-(метилокси)бензамід



Стадія 1:

До дегазованого розчину 2,5-дихлор-4-йодопіридину (5 г, 18,26 ммоль), 2-аміно-4-фторбензонітрилу (2,485 г, 18,26 ммоль) і трифосфату калію (11,63 г, 54,8 ммоль) в 1,4-діоксані (60 мл), перемішуваного в атмосфері азоту при кімнатній температурі, додавали DPEPhos (0,787 г, 1,460 ммоль) і ацетат паладію (0,164 г, 0,730 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрували. Додавали 3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-амін (2,54 г, 18,26 ммоль) і карбонат цезію (17,84 г, 54,8 ммоль). Реакційну суміш дегазували й додавали ацетат паладію (0,164 г, 0,730 ммоль) і DPEPhos (0,787 г, 1,460 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували. Додавали NaOH (60 мл, 60,0 ммоль) й реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Додавали етилацетат і шари розділяли. Об'єднані органічні шари промивали 1 M NaOH (40 мл). Об'єднані водні шари промивали етилацетатом і нейтралізували оцтовою кислотою. За допомогою фільтрування виділяли 2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-4-фторбензойну кислоту (2,5 г, 6,19 ммоль, 33,9% вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,29 (д, J=6,57 Гц, 6H), 2,12 (с, 3H), 4,43 (квінтет, J=6,57 Гц, 1H), 5,99 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,87-6,93 (м, 1H), 7,34 (дд, J=11,62, 2,53 Гц, 1H), 8,03-8,10 (м, 2H), 8,62 (с, 1H), 10,65 (уш.с, 1H); ВЕРХ Rt=2,57 хвил, MS (ESI): 404,2 [M+H]⁺.

Стадія 2:

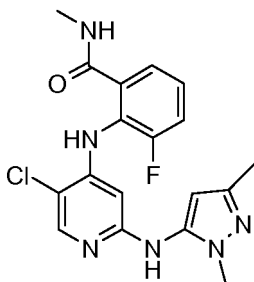
До розчину 2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-4-фторбензойної кислоти (2,5 г, 6,19 ммоль) у N,N-диметилформаміді (DMF) (50 мл) додавали НОВТ (1,138 г, 7,43 ммоль) і EDC (1,424 г, 7,43 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвил. До цього розчину додавали гідрохлорид О-метоксиламіну (0,620 г, 7,43 ммоль) і через 30 хвил суміш охолоджували до 0°C. Потім додавали DIEA (3,23 мл, 18,57 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Додавали воду (100 мл) з подальшою оцтовою кислотою (1 мл) і розчин екстрагували 2×50 мл етилацетату. Органічний шар промивали 2×50 мл насиченого КНСО₃, насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄ і конденсували. Одержане масло очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці на силікагелі (2:1 DCM:EtOAc). Виділяли 2-[(5-хлор-2-[[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-4-фтор-N-(метилокси)бензамід

(1 г, 2,195 ммоль, 35,5% вихід) у вигляді жовтої піни. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,28 (д, $J=6,57$ Гц, 6H), 2,11 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 4,41 (квінтет, $J=6,51$ Гц, 1H), 5,97 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,87-7,06 (м, 1H), 7,39 (дд, $J=11,37$, 2,53 Гц, 1H), 7,66 (дд, $J=8,46$, 6,69 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 9,96 (уш.с, 1H), 11,98 (уш.с, 1H); ВЕРХ $R_t=2,36$ хвил, MS (ESI): 433,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

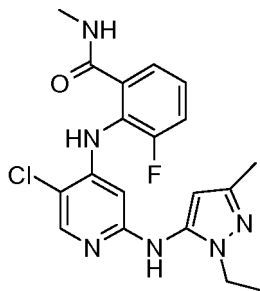
5 Приклад 74

Наведені нижче сполуки можна одержувати, починаючи з 2,5-дихлор-4-йодопіридину або з 2-хлор-4-йод-5-(трифторметил)піридину й відповідним чином заміщеного 5-амінопіразолу, по суті дотримуючись способу прикладу 8.

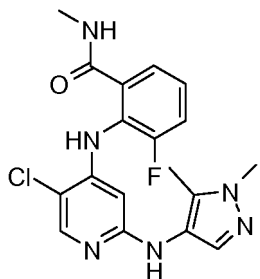
10 74(a). 2-({5-хлор-2-[(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл}аміно)-3-фтор-N-метил-бензамід



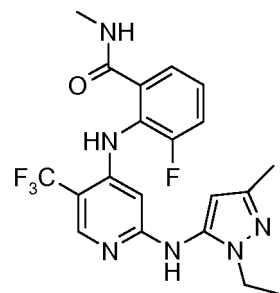
74(b). 2-({5-хлор-2-[(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл}аміно)-3-фтор-N-метил-бензамід



15 74(c). 2-({5-хлор-2-[(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)аміно]-4-піридиніл}аміно)-3-фтор-N-метил-бензамід

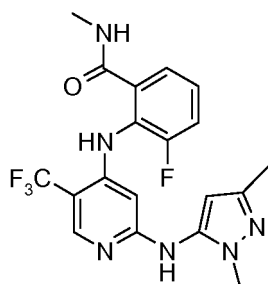


74(d). 2-{{2-[(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-5-(трифторметил)-4-піридиніл}аміно}-3-фтор-N-метилбензамід

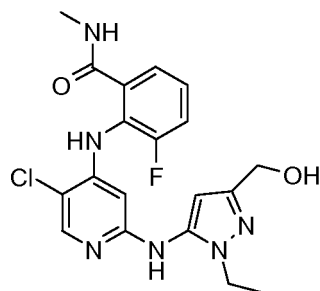


20

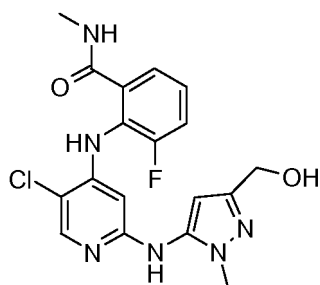
74(e). 2-{{2-[(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)аміно]-5-(трифторметил)-4-піридиніл}аміно}-3-фтор-N-метилбензамід



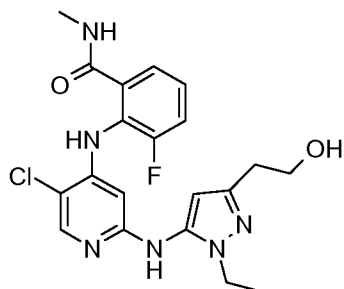
74(f). 2-([2-([1-етил-3-(гідроксиметил)-1H-піразол-5-іл]аміно)-5-хлор-4-піридиніл]аміно)-3-фтор-N-метилбензамід



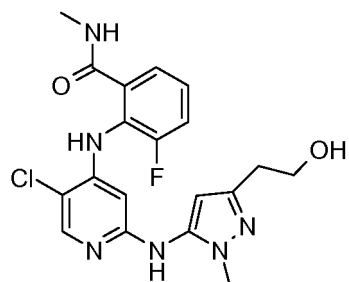
5 74(g). 3-фтор-2-([2-([3-(гідроксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл]аміно)-5-хлор-4-піридиніл]аміно)-N-метилбензамід



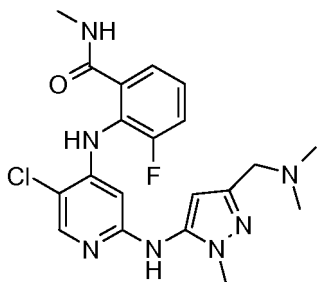
74(h). 2-([2-([1-етил-3-(2-гідроксіетил)-1H-піразол-5-іл]аміно)-5-хлор-4-піридиніл]аміно)-3-фтор-N-метилбензамід



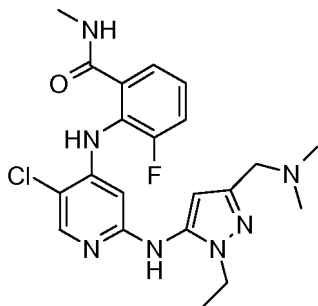
10 74(i). 3-фтор-2-([2-([3-(2-гідроксіетил)-1-метил-1H-піразол-5-іл]аміно)-5-хлор-4-піридиніл]аміно)-N-метилбензамід



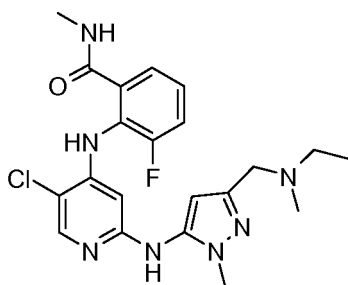
15 74(j). 2-([2-([3-((диметиламіно)метил)-1-метил-1H-піразол-5-іл]аміно)-5-хлор-4-піридиніл]аміно)-3-фтор-N-метилбензамід



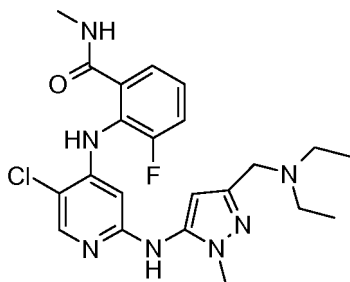
74(к). 2-[[2-({3-[(диметиламіно)метил]-1-етил-1H-піразол-5-іл}аміно)-5-хлор-4-піридиніл]аміно]-3-фтор-N-метилбензамід



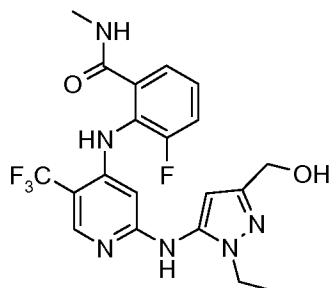
5 74(л). 2-({5-хлор-2-({3-[[етил(метил)аміно]метил]-1-метил-1H-піразол-5-іл}аміно)-4-піридиніл}аміно)-3-фтор-N-метилбензамід



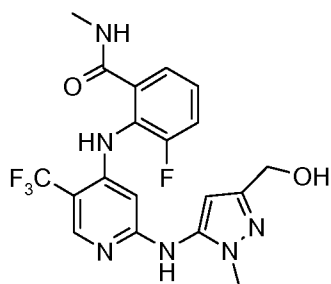
74(м). 2-[[5-хлор-2-({3-[[діетиламіно]метил]-1-метил-1H-піразол-5-іл}аміно)-4-піридиніл]аміно]-3-фтор-N-метилбензамід



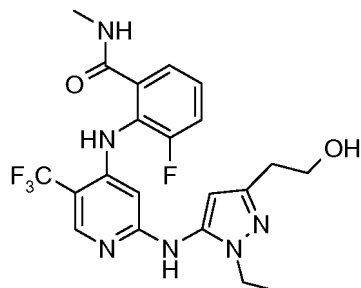
10 74(н). 2-[[2-{{1-етил-3-(гідроксиметил)-1H-піразол-5-іл}аміно}-5-(трифторметил)-4-піридиніл]аміно]-3-фтор-N-метилбензамід



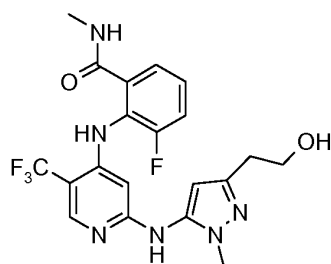
15 74(о). 3-фтор-2-[[2-{{3-(гідроксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл}аміно}-5-(трифторметил)-4-піридиніл]аміно]-N-метилбензамід



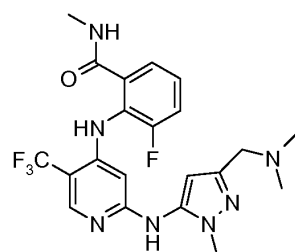
74(p). 2-([2-([1-етил-3-(2-гідроксіетил)-1H-піразол-5-іл]аміно)-5-(трифторметил)-4-піридиніл]-аміно)-3-фтор-N-метилбензамід



5 74(q). 3-фтор-2-([2-([3-(2-гідроксіетил)-1-метил-1H-піразол-5-іл]аміно)-5-(трифторметил)-4-піридиніл]аміно)-N-метилбензамід



74(r). 2-([2-([3-((диметиламіно)метил]-1-метил-1H-піразол-5-іл]аміно)-5-(трифторметил)-4-піридиніл]аміно)-3-фтор-N-метилбензамід

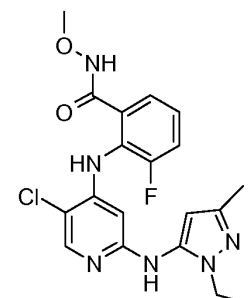


10

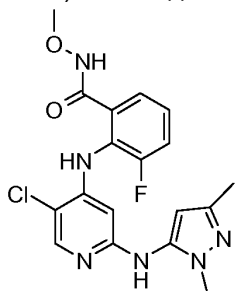
Приклад 75

Наведені нижче сполуки можна одержувати із застосуванням відповідним чином заміщеного 5-амінопіразолу, по суті дотримуючись способу прикладу 72

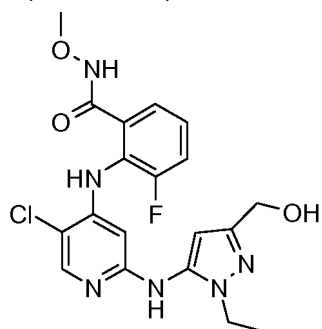
15 75(a). 2-([5-хлор-2-([1-етил-3-метил-1H-піразол-5-іл]аміно)-4-піридиніл]аміно)-3-фтор-N-(метилокси)бензамід



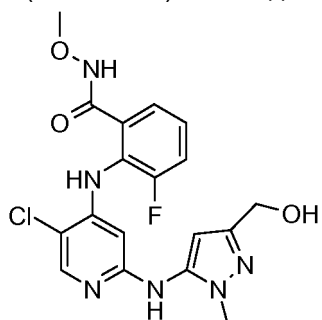
75(b). 2-((5-хлор-2-[(1,3-диметил-1Н-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл)аміно)-3-фтор-N-(метилокси)бензамід



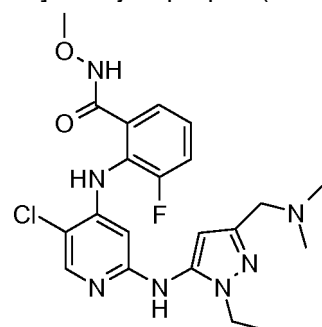
5 75(c). 2-[(5-хлор-2-[[1-етил-3-(гідроксиметил)-1Н-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-3-фтор-N-(метилокси)бензамід



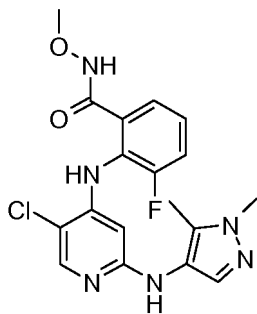
75(d). 2-[(5-хлор-2-[[3-(гідроксиметил)-1-метил-1Н-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-3-фтор-N-(метилокси)бензамід



10 75(e). 2-[[5-хлор-2-((3-[(диметиламіно)метил]-1-етил-1Н-піразол-5-іл)аміно)-4-піридиніл]аміно]-3-фтор-N-(метилокси)бензамід



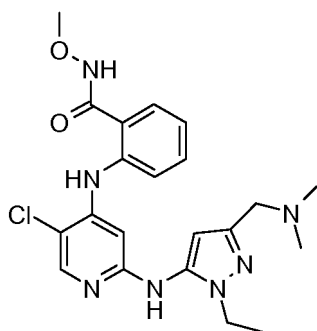
15 75(f). 2-((5-хлор-2-[(1,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)аміно]-4-піридиніл)аміно)-3-фтор-N-(метилокси)-бензамід



Приклад 76

5 Наведені нижче сполуки можна одержувати із застосуванням 3-[(диметиламіно)метил]-1-етил-1H-піразол-5-аміну, по суті дотримуючись способу прикладу 41a або 41b.

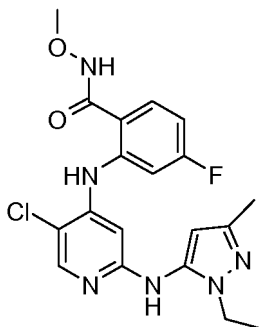
2-[[5-хлор-2-({3-[(диметиламіно)метил]-1-етил-1H-піразол-5-іл}аміно)-4-піридиніл]аміно]-N-(метилокси)бензамід



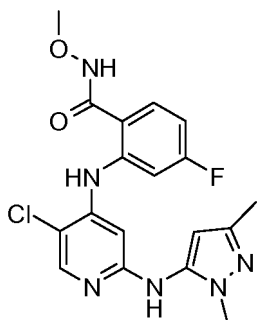
Приклад 77

10 Наведені нижче сполуки можна одержувати із застосуванням відповідним чином заміщеного 5-амінопіразолу, по суті дотримуючись способу прикладу 73.

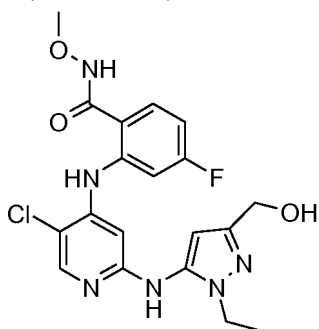
77(a). 2-({5-хлор-2-[(1-етил-3-метил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл}аміно)-4-фтор-N-(метилокси)бензамід



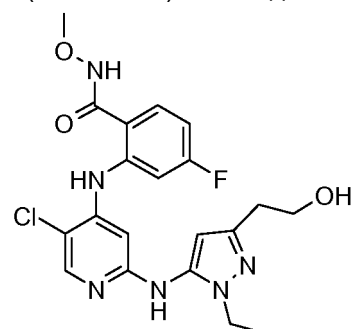
15 77(b). 2-({5-хлор-2-[(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)аміно]-4-піридиніл}аміно)-4-фтор-N-(метилокси)бензамід



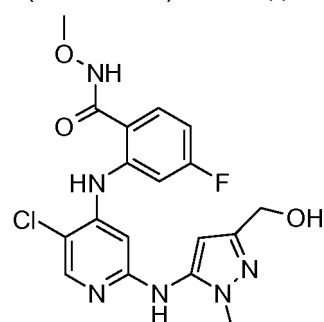
77(c). 2-[(5-хлор-2-[[1-етил-3-(гідроксиметил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-4-фтор-N-(метилокси)бензамід



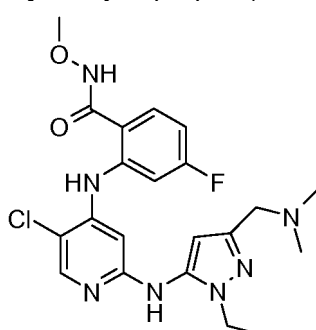
5 77(d). 2-[(5-хлор-2-[[1-етил-3-(2-гідроксіетил)-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-4-фтор-N-(метилокси)бензамід



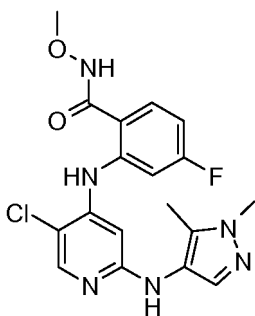
77(e). 2-[(5-хлор-2-[[3-(гідроксиметил)-1-метил-1H-піразол-5-іл]аміно]-4-піридиніл)аміно]-4-фтор-N-(метилокси)бензамід



10 77(f). 2-[[5-хлор-2-([3-[(диметиламіно)метил]-1-етил-1H-піразол-5-іл]аміно)-4-піридиніл]аміно]-4-фтор-N-(метилокси)бензамід

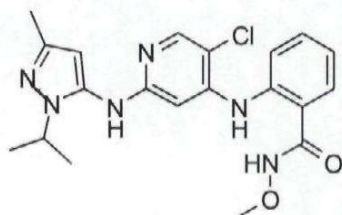


15 77(g). 2-[(5-хлор-2-[(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)аміно]-4-піридиніл)аміно]-4-фтор-N-(метилокси)бензамід



ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Сполука, яка являє собою 2-[(5-хлор-2-{[3-метил-1-(1-метилетил)-1H-піразол-5-іл]аміно}-4-піридиніл)аміно]-N-метилбензамід та має структурну формулу



або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 1 і фармацевтично прийнятний носій.
- 10 3. Фармацевтична композиція за п. 2, яка відрізняється тим, що має форму пігулки.
4. Спосіб одержання фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку за п. 1, згідно з яким сполуку за п. 1 поєднують з фармацевтично прийнятим носієм.
5. Застосування сполуки за п. 1 для інгібування активності FAK у ссавця, який цього потребує.
6. Застосування за п. 5, яке **відрізняється** тим, що ссавцем є людина.
- 15 7. Застосування за п. 5, де ссавець потребує лікування або зменшення тяжкості раку.
8. Застосування за п. 7, яке **відрізняється** тим, що рак є вибраним з групи, яка включає рак шкіри, молочної залози, мозку, карциноми шийки матки, карциноми сім'яників, астроцитарні, колоректальні, ендометрія, стравоходу, шлунку, голови й шиї, гепатоцелюлярні, ларингеальні, легенів, порожнини рота, яєчників, передміхурової залози, щитовидної залози, сарком, легенів, лімфоми, мезотеліоми; шлунково-кишкового тракту, шлунку, підшлункової залози, тонкого кишечника, товстого кишечника, нирок, сечового міхура й сечовипускального каналу, печінки, кісток, саркоми Юїнга, злоякісну лімфому, множинну мієлому, злоякісну гігантоклітинну хордому, мозку, мультиформну гліобластому, спинного мозку, матки, шийки матки, яєчників, плоскоклітинну карциному, та пухлини гематологічного походження.
- 25

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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