



УКРАЇНА

(19) UA (11) 89038 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00

A61K 31/53

A61P 35/00

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

(54) ПІРОЛОТРИАЗИНОВІ СПОЛУКИ ЯК ІНГІБІТОРИ КІНАЗИ

1

(21) a200608400

(22) 23.12.2004

(24) 25.12.2009

(86) PCT/US2004/043169, 23.12.2004

(31) 60/533,335

(32) 29.12.2003

(33) US

(46) 25.12.2009, Бюл.№ 24, 2009 р.

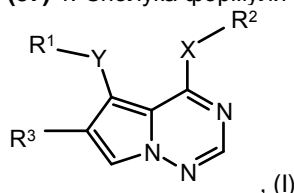
(72) ФІНК БРАЙЄН Е., US, ГАВАІ АШВІНІКУМАР В., US, ВАЙТ ГРИГОРІ Д., US, ЧЕН ПІНГ, US, МАСТАЛЕРЦ ГАРОЛЬД, US, НОРРІС ДЕРЕК ДЖ., US, ТОКАРСКІ ДЖОН С., US, ЖАО ЮФЕН, US, ХАН ВЕН-ЧІНГ, US

(73) БРІСТОЛ-МАЙЕРС СКВІББ КОМПАНІ, US

(56) WO 03/042172 A; 22.05.2003

WO 00/71129 A; 30.11.2000

(57) 1. Сполука формули I



де

R¹ являє собою циклоалкіл або заміщений циклоалкіл, арил або заміщений арил, гетероцикліл або заміщений гетероцикліл;R² являє собою арил, заміщений арил, гетероарил або заміщений гетероарил, гетероцикліл або заміщений гетероцикліл;R³ являє собою водень, алкіл або заміщений алкіл;X являє собою прямий зв'язок, -NR³- або -O-;

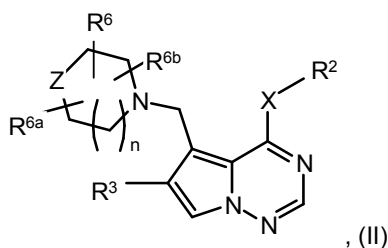
Y являє собою прямий зв'язок, алкіл або заміщений алкіл, алкеніл або заміщений алкеніл, алкініл або заміщений алкініл;

за умови, що R² не являє собою індазоліл або заміщений індазоліл;

або її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізомер,

2. Сполука формули II

2



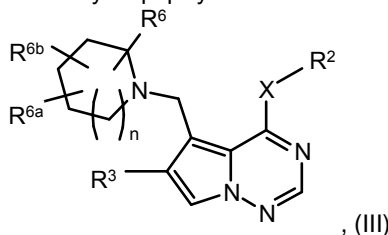
де

X являє собою прямий зв'язок, -NR³- або -O-;R⁶
|
—CH— або -NR⁷-;Z являє собою R² являє собою арил або заміщений арил, гетероарил або заміщений гетероарил, R³, R⁴ та R⁵ незалежно вибрані з водню, алкілу та заміщеного алкілу;R⁶, R^{6a} та R^{6b} незалежно вибрані з групи, що складається з одного чи більше з наступного: водень, галоген, алкіл, алкокси, арилокси, -CN, -NH₂, -OH, -COOH, -CH₂OR⁵, -CONHSO₂R⁵, -CONR⁴R⁵, -NHалкіл, -NHCOалкіл, -NR⁴SO₂алкіл, -NR⁴SO₂NR⁴R⁵, -OCONR⁴R⁵, -CF₃ та -OCF₃, два з яких можуть бути приєднані до одного й того ж вуглецевого атома кільця, за умови, що сполука, що утворюється, є хімічно стабільною;R⁷ являє собою водень, алкіл або -NH₂, та

n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

або її фармацевтично прийнятна сіль, або її стереоізомер.

3. Сполука формули III



де

X являє собою прямий зв'язок, -NR³- або -O-;R² являє собою арил або заміщений арил, гетероарил або заміщений гетероарил,

(13) C2

(11) 89038

(19) UA

R³, R⁴ та R⁵ незалежно вибрані з водню, алкілу та заміщеного алкілу;

R⁶, R^{6a} та R^{6b} незалежно вибрані з групи, що складається з одного чи більше з наступного: водень, галоген, алкіл, алкокси, арилокси, -CN, -NH₂, -OH, -COOH, -CH₂OR⁵, -CONHSO₂R⁵, -CONR⁴R⁵, -NHалкіл, -NHCOалкіл, -NR⁴SO₂алкіл, -NR⁴SO₂NR⁴R⁵, -OCONR⁴R⁵, -CF₃ та -OCF₃, два з яких можуть бути приєднані до одного й того ж вуглецевого атома кільця, за умови, що сполука, що утворюється, є хімічно стабільною; та n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

або її фармацевтично прийнятна сіль або її стереоізомер.

4. Сполука за п. 3 де

R² являє собою феніл, заміщений феніл, піридиніл, заміщений піридиніл, прімідиніл, заміщений прімідиніл, оксазол, заміщений оксазол, тіазол, заміщений тіазол, піразиніл або заміщений піразиніл;

R⁶, R^{6a} та R^{6b} незалежно вибрані з групи, що складається з одного чи більше з наступного: водень, -NH₂, OH, алкокси, -CONR⁴R⁵, -NR⁴SO₂алкіл, -NR⁴SO₂NR⁴R⁵, -OCONR⁴R⁵, -NHалкіл та -NHCOалкіл;

X є -NH-; та

n дорівнює 1 або 2.

5. Сполука, вибрана з групи, що складається з

5-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(3-хлор-4-фторфеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну,
5-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-N-2-нафталінілпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну,
5-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-N-фенілпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну,
5-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(3-етинілфеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну,
5-[(4-амінопіперидин-1-іл)метил]-N-(4-фтор-3-метоксифеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну,
(3R,4R)-4-аміно-1-[(4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]піперидин-3-олу,
(3R,4R)-4-аміно-1-[(4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]піперидин-3-олу,
(3R,4R)-4-аміно-1-[(4-[(3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]піперидин-3-олу,
(3S,4S)-4-аміно-1-[(4-[(3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]піперидин-3-олу,
(3R,4R)-4-аміно-1-[(4-[(3-метокси-4-фторфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]піперидин-3-олу,
(3R,4R)-4-аміно-1-[(4-[(3-етинілфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]піперидин-3-олу,
(3R,4R)-4-аміно-1-[(4-[(3-етоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]піперидин-3-олу,
(3R,4R)-4-аміно-1-[(4-(2-нафтиламіно)-пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]піперидин-3-олу,
(3R,4R)-4-аміно-1-[(4-[(3-метокси-4-метилфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]піперидин-3-олу,

(3R,4R)-4-аміно-1-[(4-[(3-бромфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]піперидин-3-олу,
(3R,4R)-4-аміно-1-[(4-[(3-фтор-5-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]піперидин-3-олу,
(3S,4R)-4-аміно-1-[(4-[(3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]піперидин-3-олу,
(3R,4S)-4-аміно-1-[(4-[(3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]піперидин-3-олу,
(3S,4R)-4-аміно-1-[(4-[(3-хлорфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]піперидин-3-олу,
(3S,4R)-4-аміно-1-[(4-[(3-фторфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]піперидин-3-олу,
(3S,4R)-4-аміно-1-[(4-[(3-етинілфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]піперидин-3-олу,
(3S,4R)-4-аміно-1-[(4-[(3-етинілфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]піперидин-3-олу,
(3S,4R)-4-аміно-1-[(4-[(3-хлорфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]піперидин-3-олу,
(3R,4R)-4-аміно-1-[(4-[(3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]піперидин-3-ілкарбамату,
(3R,4R)-4-аміно-1-[(4-[(3-етинілфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]піперидин-3-ілкарбамату,
(3R,4R)-4-аміно-1-[(4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]піперидин-3-ілкарбамату,
(3S,4R)-4-аміно-1-[(4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]піперидин-3-ілкарбамату,
(3S,4R)-4-аміно-1-[(4-[(3-етинілфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]піперидин-3-ілкарбамату,
(3S,4R)-4-аміно-1-[(4-[(3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]-3-метилпіперидин-3-олу,
(3R/S,5R/S)-4-аміно-1-[(4-[(3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]піперидин-3,5-діолу,
(3S,5S)-4-аміно-1-[(4-[(4-фтор-3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]піперидин-3,5-діолу,
(3R,5R)-4-аміно-1-[(4-[(3-етинілфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]піперидин-3,5-діолу,
5-[(3R,4R)-4-аміно-3-метоксипіперидин-1-іл]метил]-N-(3-метоксифеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну,
5-(((4aR,8aR)-rel-гексагідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-6(7H)-іл)метил)-N-(3-метоксифеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну,
(3R,4R)-4-аміно-1-[(4-[(3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]-N-(метилсульфоніл)піперидин-3-карбоксаміду,

(3R,4R)-4-аміно-1-((4-((3-етинілфеніл)аміно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)-N-метилпіперидин-3-карбоксаміду, (3R,4R)-4-аміно-1-((4-((3-метоксифеніл)аміно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)-N-метилпіперидин-3-карбоксаміду, (3R,4R)-4-аміно-1-((4-((3-метоксифеніл)аміно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3-карбоксаміду, ((3R,4R)-1-((4-((3-метоксифеніламіно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)-4-((R)-1-фенілетиламіно)піперидин-3-іл)метанолу, N-((3R,4R)-4-аміно-1-((4-((3-метоксифеніл)аміно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3-іл)сечовини, N-((3R,4R)-4-аміно-1-((4-((3-метоксифеніл)аміно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3-іл)метансульфонаміду та N-((3S,4R)-4-аміно-1-((4-((3-метоксифеніл)аміно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3-іл)метансульфонаміду, або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що містить одну або більше сполук за п. 1 та фармацевтично прийнятний носій.

7. Фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що містить одну або більше сполук за п. 2 та фармацевтично прийнятний носій.

8. Фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що містить одну або більше сполук за п. 3 та фармацевтично прийнятний носій.

9. Фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що містить одну або більше сполук за п. 5 та фармацевтично прийнятний носій.

10. Фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що містить одну або більше сполук за п. 1 в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм та одним або більше іншими протираковими або цитотоксичними агентами.

11. Фармацевтична композиція за п. 10, яка **відрізняється** тим, що вказаний протираковий або цитотоксичний агент вибраний з групи, що складається з тамоксифену, тореміфену, ралоксифену, дролоксифену, йодоксифену, мегестролу ацетату, анастрозолу, летрозолу, боразолу, екземестану, флутаміду, нілутаміду, бікалутаміду, ципротерону ацетату, гозереліну ацетату, гозереліну ацетату, лейпроліду, фінастериду, інгібіторів металопротеїнази, інгібіторів активатора функції рецептора плазміногена урокінази, антитіл до фактора росту, антитіл до рецептора фактора росту, бевацизумабу, цетуксимабу, трастузумабу, ерлотинібу, інгібіторів тирозинкінази, інгібіторів серин/треонінкінази, метотрексату, 5-фторурацилу, аналогів пурину та аденозину, цитозину арабінозиду, доксорубіцину, дауноміцину, епірубіцину, ідарубіцину, мітоміцину-С, дактиномицину, мітраміцину, цисплатину, карбоплатину, азотистого іприту, мелфалану, хлорамбуцилу, бусульфону, циклофосфаміду, іфосфаміду, нітрозосечовин, тіотепи, вінкрестину, вінорельбіну, вінбластину, вінфлуїну, паклітакселу, доцетакселу, аналогів епотилону, аналогів дискодермоліду, аналогів елеутеробіну, етопозиду, теніпозиду, амсакрину, топотекану, флавопіридолу, бортезомібу та агентів, що модифікують біологічну відповідь.

12. Спосіб лікування проліферативного захворювання, який **відрізняється** тим, що включає введення виду ссавця, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості однієї чи більше сполук за п. 1.

13. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що проліферативне захворювання вибране з групи, що складається з раку, псоріазу та ревматоїдного артрити.

14. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що проліферативне захворювання являє собою рак.

15. Спосіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що додатково включає введення виду теплокровних тварин, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості одного чи більше інших протиракових або цитотоксичних агентів в комбінації з однією або більше сполуками за п. 1.

16. Спосіб за п. 15, який **відрізняється** тим, що вказаний протираковий або цитотоксичний агент вибраний з групи, що складається з тамоксифену, тореміфену, ралоксифену, дролоксифену, йодоксифену, мегестролу ацетату, анастрозолу, летрозолу, боразолу, екземестану, флутаміду, нілутаміду, бікалутаміду, ципротерону ацетату, гозереліну ацетату, лейпроліду, фінастериду, інгібіторів металопротеїнази, інгібіторів активатора функції рецептора плазміногена урокінази, антитіл до фактора росту, антитіл до рецептора фактора росту, бевацизумабу, цетуксимабу, трастузумабу, ерлотинібу, інгібіторів тирозинкінази, інгібіторів серин/треонінкінази, метотрексату, 5-фторурацилу, аналогів пурину та аденозину, цитозину арабінозиду, доксорубіцину, дауноміцину, епірубіцину, ідарубіцину, мітоміцину-С, дактиномицину, мітраміцину, цисплатину, карбоплатину, азотистого іприту, мелфалану, хлорамбуцилу, бусульфону, циклофосфаміду, іфосфаміду, нітрозосечовин, тіотепи, вінкрестину, вінорельбіну, вінбластину, вінфлуїну, паклітакселу, доцетакселу, аналогів епотилону, аналогів дискодермоліду, аналогів елеутеробіну, етопозиду, теніпозиду, амсакрину, топотекану, флавопіридолу, інгібіторів протеазому (proteasome), які включають бортезоміб та модифікатори біологічної відповіді.

17. Спосіб модулювання активності рецептора тирозинкінази, який **відрізняється** тим, що включає введення виду ссавця, що цього потребує, ефективної кількості однієї чи більше сполук за п. 1.

18. Спосіб за п. 17, який **відрізняється** тим, що вказаний рецептор тирозинкінази вибраний з групи, що складається з HER1, HER2 та HER4.

19. Спосіб лікування захворювань, пов'язаних з шляхами перетворення сигналу, які діють за участю рецепторів фактора росту, який **відрізняється** тим, що включає введення виду ссавця, що цього потребує, терапевтично ефективної кількості однієї чи більше сполук за п. 1.

20. Спосіб ідентифікації АТФ-конкурентних інгібіторів кінази, який **відрізняється** тим, що включає вибір сполуки, визначеної в п. 1, яка зв'язується в кармані аденіну, кармані рибози, кармані зв'язування фосфату, ділянці специфічності 1 і ділянці специфічності 2 кінази, як показано на Фіг. 2, де група, яка займає карман рибози та/або кар-

ман зв'язування фосфату, може взаємодіяти з одним або більше абсолютно збереженими залишками, які беруть участь у зв'язуванні фосфату.

21. Спосіб за п. 20, який **відрізняється** тим, що група взаємодіє із залишками Asn818 та/або

Asp831 (нумерація HER1) або відповідними залишками в іншій кіназі карманів рибози/зв'язування фосфату.

Даний винахід стосується сполук, які інгібують активність тирозинкінази рецепторів фактора росту, таких як HER1, HER2, та HER4, що робить їх корисними в ролі протиракових агентів. Сполуки також є корисними в лікуванні інших захворювань, крім раку, які пов'язані з шляхами перетворення сигналу, що діють із залученням рецепторів фактора росту, таких як HER1, HER2 і HER4.

Рецепторні тирозинкінази важливі для передачі біохімічних сигналів через плазматичну мембрану клітин. Такі трансмембранні молекули характерним чином складаються з позаклітинного ліганд-зв'язуючого домену, з'єднаного за допомогою сегменту в плазматичній мембрані з внутрішньоклітинним доменом тирозинкінази.

Родина людських рецепторів епідермального фактора росту (HER) складається з чотирьох різних рецепторних тирозинкіназ, які мають назви HER1, HER2, HER3 та HER4. Вказані кінази також мають назви erbB1, erbB2, і т.д. HER1 також має загальноприйняту назву рецептора епідермального фактора росту (EGF). За винятком HER3 вказані рецептори мають внутрішню активність протеїнкінази, яка є специфічною для залишків тирозину фосфоакцепторних білків. HER кінази експресуються в більшості епітеліальних клітин, а також в пухлинних клітинах епітеліального походження. Вони також часто експресуються в пухлинних клітинах мезенхімального походження, таких як саркоми або рабдоміосаркоми. Тирозинкінази рецепторів, таких як HER1 і HER2, беруть участь в проліферації клітин і пов'язані з такими захворюваннями, як псоріаз та рак. Порушення перетворення сигналу шляхом інгібування вказаних кіназ буде здійснювати антипроліферативний і терапевтичний вплив.

Ферментна активність рецепторних тирозинкіназ може стимулюватися надмірною експресією або ліганд-опосередкованою димеризацією. Утворення гомодимерів, а також гетеродимерів продемонстровано для родини рецепторів HER. Прикладом гомодимеризації є димеризація HER1 (рецептор EGF) одним з лігандів родини EGF (яка включає EGF, трансформуючий фактор росту альфа, бетацелюлін, гепарин-зв'язуючий EGF та епірегулін). Гетеродимеризації поміж чотирма рецепторними кіназами HER може сприяти зв'язування з членами родини лігандів герегуліна (heregulin, також має назву нейрегуліна). Така гетеродимеризація, яка залучає HER2 і HER3 або комбінацію HER3/HER4, приводить до значної стимуляції тирозинкіназної активності димерів рецептора, навіть, якщо один з рецепторів (HER3) є нереакційоздатним як фермент. Показано, що кіназна активність HER2 також активується шля-

хом надмірної експресії рецептора самого по собі в різноманітних видах клітин. Активація гомодимерів і гетеродимерів рецептора веде до фосфорилування залишків тирозину на рецепторах та інших внутрішньоклітинних білках. Далі слідує активація внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, таких як ті, що залучають пов'язану з мікротрубочкою протеїнкіназу (MAP кіназа і фосфатидилінозитол 3-кіназа (PI3 кіназа)). Показано, що активація цих шляхів веде до проліферації клітин та інгібування апоптозу. Продемонстровано також, що інгібування передачі сигналів HER кіназою інгібує проліферацію та виживання клітин.

Всі протеїнкінази містять структурно консервативний каталітичний домен, що складається приблизно з 250-300 залишків амінокислот¹. На Фіг.1 показано структуру HER1², виявлену за допомогою рентгеноструктурного аналізу, яка включає високо консервативні риси всіх членів родини протеїнкіназ. Складка тирозинкінази розділена на два субдомени або долі. Менша N-кінцева доля, або N доля, складається з 5-ланцюгового β -аркуша та одного опуклого α завитка, який має назву завиток α C. Доля C є більшою і переважно спіральною. Дві долі зв'язані за допомогою одинарного поліпептидного ланцюга (ділянка лінкера/шарніра), що діє як шарнір, навколо якого два домени можуть обертатися один відносно одного при зв'язуванні з АТФ та/або субстратом. АТФ зв'язується в глибокій щілині між двома долями і займає правильне положення нижче високо консервативної петлі, що з'єднує ланцюги β_1 і β_2 . Ця петля для зв'язування фосфату, або петля P, включає консервативний мотив багатой на гліцин послідовності (GXGXфG), де ф звичайно являє собою тирозин або фенілаланін. Залишки гліцину дозволяють петлі дуже близько підходити до АТФ або фосфатів і координувати їх за допомогою опорної взаємодії. Консервативний ароматичний бічний ланцюг вкриває сайт переносу фосфату. АТФ закріплюється на ферменті за допомогою водневих зв'язків між її адениновим залишком та опорними атомами ділянки лінкера і рибозним кільцем залишків на початку C-кінцевого домену.

Оптимальний перенос фосфату вимагає точного просторового розташування кількох каталітичних залишків, які є абсолютно консервативними у всіх відомих кіназ. Asp813 та Asn818 (HER1 нумерація, наведена в посиланні 2), які можуть нумеруватися як Asp837 і Asn842, як це здійснено в REFSEQ: доступ NM_005228), виділені з високо консервативної петльової структури в основі активного сайту, яка має назву каталітичної петлі. Asp813 взаємодіє з атакуючим гідроксильним бічним ланцюгом субстрату, тоді як Asn818 вступає в

взаємодію водневих зв'язків, яка орієнтує Asp813. Asn818 та інший абсолютно консервативний каталітичний залишок Asp831 (нумерується як Asp855 в REFSEW: доступ NM_055228), також необхідні для зв'язування двох двохвалентних катіонів металу, які беруть участь у координації трифосфатної групи.

Численні структури комплексів з АТФ, її аналогами або низькомолекулярними інгібіторами, що зв'язуються з різними протеїнкіназами, забезпечують чіткий опис організації каталітичного домену і АТФ-зв'язуючої щілини, а також подібних і відмінних рис, які існують в ділянці зв'язування³. На сьогоднішній день чітко зрозуміло, що це демонструє структурну різноманітність членів сімейства кіназ. На Фіг.2 показано взаємодію АТФ з шарнірною ділянкою людської циклін-залежної кінрази 2 (CDK2)⁴. Генеричні ділянки АТФ-зв'язуючих сайтів всіх відомих кіназ позначені на Фіг. як: (1) аденін-зв'язуюча ділянка; (2) кишеня рибози; (3) кишеня зв'язування фосфату; (4) в основному гідрофобна ділянка 1, позаду від аденінового кільця, і (5) ділянка 2, щілина або тунель, суміжний з кишенею рибози і азотом N3 аденіну, яка вказує в напрямку області поверхні кіназного домену, де відбувається контакт. Існуючі структури комплексів кінза-за/інгібітор показують, що можна одержати перевагу від використання ділянок, не зайнятих АТФ, наприклад, ділянок 1 і 2, для збільшення зв'язуючої взаємодії і, таким чином, зв'язуючої потужності, і потенційно також модулювати селективність внаслідок відмінностей в послідовностях між кінзаами в цих ділянках.

Поєднання кристалографії, моделювання, скринінгу та зусиль медичної хімії здійснено для розуміння механізму зв'язування піролтриазинового хемотипу в сайті зв'язування АТФ. На базі структури піролтриазинового хемотипу інгібітора в VEGFR-2, виявленої шляхом рентгеноструктурного аналізу, було показано, що піролтриазинове кільце зв'язується в кишені аденіну і здійснює кілька ключових видів взаємодії з шарнірною ділянкою: подібно до АТФ. При такому механізмі зв'язування група C5 спрямована у високо консервативні кишені рибози/фосфату. Група C4, в залежності від її хімічної будови, може бути спрямована в ділянку специфічності 1 і група C6 спрямована в ділянку специфічності 2. Моделювання пронумерованих прикладів цього хемотипу в HER1 показує, що група C5, заявлена в даному винаході, може щонайменше зайняти кишеню рибози/фосфату і взаємодіяти з щонайменше одним або більше з абсолютно консервативних залишків, що приймають участь у зв'язуванні фосфату, наприклад, Asn818 і Asp831 (нумерація HER1).

Консервативна природа структури каталітичного ядра кінрази робить його чудовою мішенню для генеричного шаблону інгібітора кінрази, забезпеченого піролтриазиновим кільцем і групою C5. Можуть бути успішно одержані похідні даного шаблону для виготовлення специфічних і потужних АТФ-конкурентних інгібіторів кінрази шляхом спрямування на низько консервативні області АТФ-зв'язуючого сайту.

Несподівано було виявлено, що сполуки за винаходом та інші сполуки, такі як розкриті в Патентах США №457,105, 5,616,582 і 5,770,599, які містять невеликі похідні аніліну як замісник поза частиною C4 біциклічного кільця, демонструють активність у відношенні HER1 та HER2.

Посилання

(1) S.K. Hanks and T. Hunter, Protein kinases 6. The eukaryotic protein kinase superfamily: kinase (catalytic) domain structure and classification. FASEB J. 9 (1995), pp.576-596.

(2) PDBID: 1M14

Stamos, J., Sliwkowski, M. X., Eigenbrot, C: Structure of the Epidermal Growth Factor Receptor Kinase Domain Alone and in Complex with a 4-Anilinoquinazoline Inhibitor. J.Biol.Chem. 277 pp.46265 (2002).

(3) H.M.Berman, J.Westbrook, Z.Feng, G.Gilliland, T.N.Bhat, H.Weissig, L.N.Shindyalov, P.E.Bourne. The Protein Data Bank. Nucleic Acids Research, 28 pp.235-242 (2000): website: <http://www.pdb.org/>.

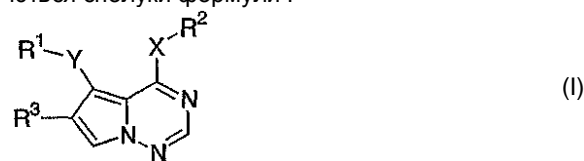
(4) PDBID: 1HCK

Schulze-Gahmen, U., De Bondt, H. L, Kim, S. H.: High-resolution crystal structures of human cyclin-dependent kinase 2 with and without ATP: bound waters and natural ligand as guides for inhibitor design. J. Med. Chem 39 pp.4540 (1996).

На Фіг.1 показано структуру HER1, виявлену за допомогою рентгеноструктурного аналізу, кольорами позначені ключові елементи типової кінрази.

На Фіг.2 показано структуру CDK2 в комплексі з АТФ, виявлену за допомогою рентгеноструктурного аналізу. Різні ділянки типового АТФ-зв'язуючого сайту заштриховані.

Даний винахід забезпечує сполуки формули I, фармацевтичні композиції з використанням таких сполук, а також способи застосування таких сполук. У відповідності до даного винаходу розкриваються сполуки формули I



де

R¹ являє собою циклоалкіл або заміщений циклоалкіл, арил або заміщений арил, гетероцикліл або заміщений гетероцикліл;

R² являє собою арил, заміщений арил, гетероарил або заміщений гетероарил, гетероцикліл або заміщений гетероцикліл;

R³ являє собою водень, алкіл або заміщений алкіл;

X являє собою прямий зв'язок, -NR³- або -O-;

Y являє собою прямий зв'язок, алкіл або заміщений алкіл, алкеніл або заміщений алкеніл, алкініл або заміщений алкініл;

або їхні фармацевтично прийнятні солі або стереоізмери;

за умови, що R² не являє собою індазоліл або заміщений індазоліл.

Вказані сполуки інгібують активність тирозинкінази рецепторів фактора росту, таких як HER2.

В іншому варіанті здійснення винахід включає сполуки формули I, де:

R^1 являє собою гетероцикліл або заміщений гетероцикліл;

R^2 являє собою арил, заміщений арил, гетероарил або заміщений гетероарил;

R^3 являє собою водень;

X являє собою $-NR^3$ або $-O-$;

Y являє собою алкіл або заміщений алкіл;

або їхні фармацевтично прийнятні солі або стереоізомери.

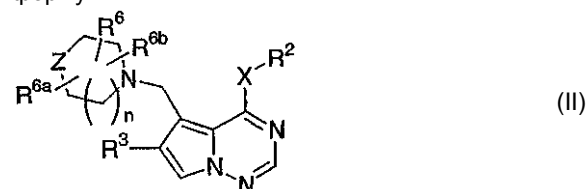
Переважаючі R^2 замісники включають оксазоліл, тієніл, піридиніл, тіазоліл, піразиніл, та феніл, всі з яких можуть бути придатним чином заміщені одним або більше замісниками.

Переважаючі R^1 замісники включають

бензил, імідазоліл-етил, (метил-імідазоліл)-етил, піперидиніл-етил, піридиніл-пропіл, піридиніл-метил, морфолініл-етил, (метил-імідазоліл)-метил, піридиніл-етил, аміно-піперидиніл-метил, 4-аміно-1-метил-піперидин-3-ол, (метил-піперазиніл)-етил, піридиніл-етил, (метил-піперидиніл)-етил, (метил-імідазоліл)-пропіл, (метил-піперидиніл)-метил, (метил-піперазиніл)-пропіл, діізопропіламіно-етил, піперидиніл-пропіл, диметиламіно-етил, диметиламіно-пропіл, [(трифтор-ацетил)-піперидиніл]-пропіл, піперидиніл-етил, піперазиніл-етил, піперазиніл-пропіл, піролідиніл-етил, триазоліл-етил, триазоліл-пропіл, (диметиламіно-етокси)-етил, імідазоліл-пропіл, [(трифтор-ацетил)-піперидиніл]-пропіл, (піперазиніл-етокси)-етил, [(трифтор-ацетил)-піперазиніл]-пропіл, [(трифтор-ацетил)-піперазиніл]-етил, піперидиніл-метил, піразоліл-етил, (аміно-етокси)-етил, (метокси-етокси)-етил, піразоліл-пропіл, [(метокси-етил)-метил-аміно]-етил, морфолініл-пропіл, (ціанометил-піперазиніл)-етил, [(ціано-етил)-метил-аміно]-етил, [(метокси-етил)-піперидиніл]-метил, [(метокси-етил)-піперидиніл]-етил, [(фтор-етил)-метил-аміно]-етил, [(фтор-етил)-метил-аміно]-пропіл, (метил-піперидиніл)-пропіл, [(метансульфоніл-етил)-піперазиніл]-етил, [(ціано-етил)-піперазиніл]-етил, [(метокси-етил)-піперазиніл]-етил, [(метокси-етил)-метил-аміно]-пропіл, (ціанометил-метил-аміно)-пропіл, (ціанометил-метил-аміно)-етил, [(метансульфоніл-етил)-метил-аміно]-пропіл, (дифтор-піперидиніл)-пропіл, (дифтор-піперидиніл)-етил, [(ціано-етил)-метил-аміно]-пропіл, [(метансульфоніл-етил)-метил-аміно]-етил, [(трифтор-етил)-піперазиніл]-етил, [ціанометил-(метансульфоніл-етил)-аміно]-пропіл, [ціанометил-(метансульфоніл-етил)-аміно]-етил, (ціанометил-піперазиніл)-пропіл, [(метансульфоніл-етил)-піперазиніл]-пропіл, [(ціано-етил)-піперазиніл]-пропіл, [(трифтор-етил)-піперазиніл]-пропіл, (метансульфоніл-етил-аміно)-етил, [(ціано-етил)-піперидиніл]-метил, (ціанометил-піперидиніл)-метил, (гідрокси-піперидиніл)-пропіл, [(метансульфоніл-етил)-піперидиніл]-метил, піперидиніл-метил, піперидиніл, імідазоліл-пропіл, 1-метил-[1,4]-діазепам-6-ол, метансульфоніл-пропіл, (метансульфоніл-етил-аміно)-пропіл, піролідиніл-метил, метансульфоніл-етил, (ціанометил-аміно)-

етил, (ціанометил-аміно)-пропіл, (діоксо-тіоморфолініл)-пропіл, (оксо-піперидиніл)-пропіл, [(дифтор-етил)-метил-аміно]-етил, морфолініл-метил, (гідрокси-піролідиніл)-пропіл, (гідрокси-піперидиніл)-пропіл, піролідиніл-метил, (гідрокси-піролідиніл)-пропіл, метил-піперидиніл, (метил-піролідиніл)-метил, морфолініл-метил, піролідиніл-метил, (метил-тетрагідро-піридиніл)-метил, (ціано-етил)-піперидиніл, азетидиніл, (метансульфоніл-етил)-піперидиніл, (ціано-метил)-піперидиніл, ізопропіл-піперидиніл, пропіл-піперидиніл, ацетил-піперидиніл, етил-піперидиніл, аліл-піперидиніл, тетрагідро-піраніл, (гідрокси-етил)-піперидиніл, (метил-піролідиніл)-метил, (метоксиетил)-піперидиніл, піперидиніл, (метокси-етил)-азетидиніл, (метокси-метоксиметил-етил)-піперидиніл, (метокси-ацетил)-піперидиніл, метоксикарбоніл-піперидиніл, (гідрокси-ацетил)-піперидиніл, піперидин-карбонова кислота-ацетокси-етил, піперидин-карбонова кислота-ацетокси-метил-етил, гідрокси-піперидиніл, аміно-циклогексил, піперидиніл, піперидин-карбонова кислота-метил-оксодіоксолілметил, гідроксиметил-піперидиніл, (аміно-метил)-циклогексил, аміно-метил-циклогексил, гідрокси-піперидиніл-метил, морфолініл, аміно-циклогексил, гідроксиметил-піперидиніл, тетрагідро-піраніл, метансульфоніл-пропіл, аміно-метил-пропіл, аміно-циклогексил, аміно-метил-циклогексил, (гідрокси-піперидиніл)-пропіл, піперидиніл, аміно-пропіл, морфолініл-метил, піперидиніл, (трет-бутоксикарбоніл-морфолініл)-метил, бензил, імідазоліл-етил, піперидиніл-етил, метоксиетил, (діетиламіно)-(метоксиетил), піролідиніл-етил, ацетамід та метил.

В іншому варіанті винахід включає сполуку формули II



де

X являє собою прямий зв'язок, $-NR^3$ або $-O-$;

Z являє собою $-\text{CH}-$ або $-NR^7-$;

R^2 являє собою арил або заміщений арил, гетероарил або заміщений гетероарил,

R^3 , R^4 та R^5 незалежно вибрані з водню, алкілу та заміщеного алкілу;

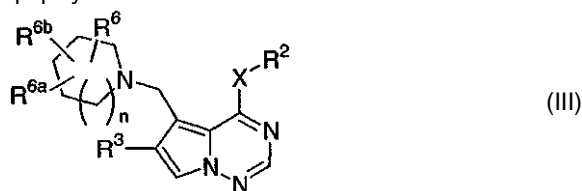
R^6 , R^{6a} та R^{6b} незалежно вибрані з групи, що складається з одного чи більше з наступного: водень, галоген, алкіл, алкокси, арилокси, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-COOH$, $-CH_2OR^5$, $-CONHSO_2R^5$, $-CONR^4R^5$, $-NH$ алкіл, $-NHCO$ алкіл, $-NR^4SO_2$ алкіл, $-NR^4SO_2NR^4R^5$, $-OCONR^4R^5$, $-CF_3$ та $-OCF_3$, два з яких можуть бути приєднані до одного й того ж вуглецевого атому кільця, за умови, що сполука, що утворюється, є хімічно стабільною;

R^7 являє собою водень, алкіл або $-NH_2$, та

n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

або її фармацевтично прийнятну сіль, або її стереоізомер.

В іншому варіанті винахід включає сполуку формули III



де

X являє собою прямий зв'язок, $-NR^3$ або $-O$;

R^2 являє собою арил або заміщений арил, гетероарил або заміщений гетероарил,

R^3 , R^4 та R^5 незалежно вибрані з водню, алкілу та заміщеного алкілу;

R^6 , R^{6a} та R^{6b} незалежно вибрані з групи, що складається з одного чи більше з наступного: водень, галоген, алкіл, алкокси, арилокси, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-COOH$, $-CH_2OR^5$, $-CONHSO_2R^5$, $-CONR^4R^5$, $-NH$ алкіл, $-NHCO$ алкіл, $-NR^4SO_2$ алкіл, $-NR^4SO_2NR^4R^5$, $-OCONR^4R^5$, $-CF_3$ та $-OCF_3$, два з яких можуть бути приєднані до одного й того ж вуглецевого атому кільця за умови, що сполука, що утворюється, є хімічно стабільною; та

n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

або її фармацевтично прийнятну сіль, або її стереоізомер.

В іншому варіанті винахід включає сполуку формули III, де

R^2 - феніл, заміщений феніл, піридиніл, заміщений піридиніл, піримідиніл, заміщений піримідиніл, оксазол, заміщений оксазол, тіазол, заміщений тіазол, піразиніл або заміщений піразиніл;

R^6 , R^{6a} та R^{6b} незалежно вибрані з групи, що складається з одного чи більше з наступного: $-NH_2$, $-OH$, алкокси, $-CONR^4R^5$, $-NR^4SO_2$ алкіл, $-NR^4SO_2NR^4R^5$, $-NH$ алкіл та $-NHCO$ алкіл;

X являє собою $-NH$; та

n дорівнює 1 або 2.

Переважаючі сполуки за винаходом включають:

5-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(3-хлор-4-фторфеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін,

5-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-N-2-нафталінілпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін,

5-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-N-фенілпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін,

5-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(3-метоксифеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін,

5-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(3-етинілфеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін,

5-[(4-амінопіперидин-1-іл)метил]-N-(4-фтор-3-метоксифеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін,

(3R,4R)-4-аміно-1-[[4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]піперидин-3-ол,

(3R,4R)-4-аміно-1-[[4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]піперидин-3-ол,

(3R,4R)-4-аміно-1-[[4-[(3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]піперидин-3-ол,

(3S,4S)-4-аміно-1-[[4-[(3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]піперидин-3-ол,

(3R,4R)-4-аміно-1-[[4-[(3-метокси-4-фторфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]піперидин-3-ол,

(3R,4R)-4-аміно-1-[[4-[(3-етинілфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]піперидин-3-ол,

(3R,4R)-4-аміно-1-[[4-[(3-етоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]піперидин-3-ол,

(3R,4R)-4-аміно-1-[[4-(2-нафтиламіно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]піперидин-3-ол,

(3R,4R)-4-аміно-1-[[4-[(3-метокси-4-метилфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]піперидин-3-ол,

(3R,4R)-4-аміно-1-[[4-[(3-бромфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]піперидин-3-ол,

(3R,4R)-4-аміно-1-[[4-[(3-фтор-5-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]піперидин-3-ол,

(3S,4R)-4-аміно-1-[[4-[(3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]піперидин-3-ол,

(3R,4S)-4-аміно-1-[[4-[(3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]піперидин-3-ол,

(3S,4R)-4-аміно-1-[[4-[(3-хлорфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]піперидин-3-ол,

(3S,4R)-4-аміно-1-[[4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]піперидин-3-ол,

(3S,4R)-4-аміно-1-[[4-[(3-етинілфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]піперидин-3-ол,

(3S,4R)-4-аміно-1-[[4-[(3-етинілфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]піперидин-3-ол,

(3S,4R)-4-аміно-1-[[4-[(3-хлорфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]піперидин-3-ол,

(3S,4R)-4-аміно-1-[[4-[(3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]піперидин-3-іл карбамат,

(3R,4R)-4-аміно-1-[[4-[(3-етинілфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]піперидин-3-іл карбамат,

(3R,4R)-4-аміно-1-[[4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]піперидин-3-іл карбамат,

(3S,4R)-4-аміно-1-[[4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]піперидин-3-іл карбамат,

(3S,4R)-4-аміно-1-[[4-[(3-етинілфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]піперидин-3-іл карбамат,

(3S,4R)-4-аміно-1-[[4-[(3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]піперидин-3-ол,

(3R/S,5R/S)-4-аміно-1-[[4-[(3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]піперидин-3,5-діол,

(3S,5S)-4-аміно-1-((4-((4-фтор-3-метокси-феніл)аміно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-метил)піперидин-3,5-діол,

(3R,5R)-4-аміно-1-((4-((3-етинілфеніл)-аміно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3,5-діол,

5-(((3R,4R)-4-аміно-3-метоксипіперидин-1-іл)метил)-N-(3-метоксифеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін,

5-(((4aR,8aR)-rel-гексагідро-1H-піридо[3,4-b][1,4]оксазин-6(7H)-іл)метил)-N-(3-метоксифеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін,

(3R,4R)-4-аміно-1-((4-((3-метоксифеніл)аміно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)-N-(метилсульфоніл)піперидин-3-карбоксамід,

(3R,4R)-4-аміно-1-((4-((3-етинілфеніл)аміно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)-N-метилпіперидин-3-карбоксамід,

(3R,4R)-4-аміно-1-((4-((3-метоксифеніл)аміно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)-4-метилпіперидин-5-карбоксамід,

(3R,4R)-4-аміно-1-((4-((3-метоксифеніл)аміно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3-карбоксамід,

((3R,4R)-1-((4-((3-метоксифеніл)аміно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)-4-((R)-1-фенілетиламіно)піперидин-3-іл)метанол,

N-((3R,4R)-4-аміно-1-((4-((3-метоксифеніл)аміно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3-іл)сечовину,

N-((3R,4R)-4-аміно-1-((4-((3-метоксифеніл)аміно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід та

N-((3S,4R)-4-аміно-1-((4-((3-метоксифеніл)аміно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід,

або їхні фармацевтично прийнятні солі.

Далі наведені визначення термінів, які можуть використовуватися в даному описі. Початкове визначення дається для групи або терміну і застосовується до такої групи або терміну в даному описі окремо або як частина іншої групи, якщо не вказано інше.

Термін "алкіл" означає нерозгалужені або розгалужені вуглеводневі групи, що складаються з 1-20 атомів вуглецю, переважно з 1-7 атомів вуглецю. Вираз "нижчий алкіл" означає незаміщені алкільні групи, що складаються з 1-4 атомів вуглецю.

Термін "заміщений алкіл" означає алкільну групу, яка містить, наприклад, від 1 до 4 замісників, таких як галоген, гідрокси, алкокси, оксо, алканойл, арилокси, алканойлокси, аміно, алкіламіно, ариламіно, аралкіламіно, дизаміщений амін, в якому 2 замісники аміногрупи вибрані з алкілу, арилу або аралкілу; алканойламіно, ароїламіно, аралканойламіно, заміщеного алканойламіно, заміщеного ариламіно, заміщеного аралканойламіно, тіолу, алкілтію, арилтію, аралкілтію, алкілтіюно, арилтіюно, аралкілтіюно, алкілсульфонілу, арилсульфонілу, аралкілсульфонілу, сульфонамідом, наприклад SO_2NH_2 , заміщеного сульфонамідом, нітро, ціано, карбокси, карбамілу, наприклад, CONH_2 , заміщений карбаміл, наприклад, CONH алкіл, CONH арил, CONH аралкіл або випадки, коли два

замісники при азоті вибрані з алкілу, арилу або аралкілу; алкоксикарбонілу, арилу, заміщеного арилу, гуанідино, гетероциклілу, наприклад, індолілу, імідазолілу, фурилу, тієнілу, тіазолілу, піролідилу, піридилу, піримідилу, піролідинілу, піперидинілу, морфолінілу, піперазинілу, гомопіперазинілу і т.п., та заміщеного гетероциклілу. Якщо вказано, що замісник додатково заміщений, він може бути заміщеним алкілом, алкокси, арилом або аралкілом.

Термін "галоген" або "гало" означає фтор, хлор, бром та йод.

Термін "арил" означає моноциклічні або біциклічні ароматичні вуглеводневі групи, такі як феніл, нафтил, біфеніл і дифеніл, кожна з яких може бути заміщеною.

Термін "аралкіл" означає арильну або заміщену арильну групу, зв'язану безпосередньо через алкільну групу, наприклад, бензил.

Термін "арилокси" означає арильну або заміщену арильну групу, зв'язану безпосередньо через алкоксигрупу, наприклад, метокси або етокси.

Термін "заміщений арил" означає арильну групу, яка містить, наприклад, від 1 до 4 замісників, таких як алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл, заміщений алкініл, арил, заміщений арил, аралкіл, галоген, трифторметокси, трифторметил, гідрокси, алкокси, алканойл, алканойлокси, арилокси, аралкілокси, аміно, алкіламіно, ариламіно, аралкіламіно, діалкіламіно, алканойламіно, тіол, алкілтію, уреїдо, нітро, ціано, карбокси, карбоксиалкіл, карбаміл, алкоксикарбоніл, алкілтіюно, арилтіюно, арилсульфонамін, сульфонова кислота, алкілсульфоніл, сульфонамідом, арилокси і т.п. Замісник може бути додатково заміщений гідрокси, галогеном, алкілом, алкокси, алкенілом, алкінілом, арилом або аралкілом.

Термін "гетероарил" означає необов'язково заміщену ароматичну групу наприклад, що являє собою 4-7-членну моноциклічну, 7-11-членну біциклічну або 10-15-членну трициклічну кільцеву систему, яка містить кільце, що включає щонайменше один гетероатом і щонайменше один атом вуглецю, наприклад, піридин, тетразол, індазол.

Термін "алкеніл" означає вуглеводневі групи з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, що складаються з 2-20 атомів вуглецю, переважно з 2-15 атомів вуглецю, і найбільш переважно від 2 до 8 атомів вуглецю, які містять від 1 до 4 подвійних зв'язків.

Термін "заміщений алкеніл" означає алкенільну групу, яка містить наприклад, від 1 до 2 замісників, таких як галоген, гідрокси, алкокси, алканойл, алканойлокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, алканойламіно, тіол, алкілтію, алкілтіюно, алкілсульфоніл, сульфонамідом, нітро, ціано, карбокси, карбаміл, заміщений карбаміл, гуанідино, індоліл, імідазоліл, фурил, тієніл, тіазоліл, піролідил, піридил, піримідил і т.п.

Термін "алкініл" означає вуглеводневі групи з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом що складаються з 2-20 атомів вуглецю, переважно з 2-15 атомів вуглецю, і найбільш переважно від 2 до 8 атомів вуглецю, які містять від 1 до 4 потрійних зв'язків.

Термін "заміщений алкініл" означає алкінільну групу, заміщену наприклад, замісником, таким як галоген, гідрокси, алкокси, алканол, алканоліокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, алканоліламіно, тіол, алкілтіо, алкілтіоно, алкілсульфоніл, сульфонамідо, нітро, ціано, карбокси, карбаміл, заміщений карбаміл, гуанідино та гетероцикліл, наприклад, імідазоліл, фурил, тієніл, тіазоліл, піролідил, піридил, піримідил і т.п.

Термін "циклоалкіл" означає необов'язково заміщені, насичені циклічні вуглеводневі кільцеві системи, які переважно містять від 1 до 3 кілець і від 3 до 7 атомів вуглецю на кільце, які можуть бути додатково злиті з ненасиченим C_3-C_7 карбоциклічним кільцем. Приклади таких груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил, циклододецил та адамантил. Приклади замісників включають одну або більше алкільних груп, описаних вище, як алкільні замісники.

Терміни "гетероцикл", "гетероциклічний" та "гетероцикліл" позначають необов'язково заміщену, повністю насичену або ненасичену, ароматичну або неароматичну циклічну групу, наприклад, таку, що являє собою 4-7-членну моноциклічну, 7-11-членну біциклічну або 10-15-членну трициклічну кільцеву систему, яка включає щонайменше один гетероатом і щонайменше один атом вуглецю. Кожне кільце гетероциклічної групи, що містить гетероатом, може включати 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з атомів азоту, атомів кисню та атомів сірки, причому гетероатоми азоту та сірки також необов'язково можуть бути окиснені та гетероатоми азоту також необов'язково можуть бути кватернізовані, причому гетероциклічна група може бути приєднана до будь-якого гетероатому або атома вуглецю.

Приклади моноциклічних гетероциклічних груп включають піролідиніл, піроліл, індоліл, піразоліл, оксетаніл, піразолініл, імідазоліл, імідазолініл, імідазолідиніл, оксазоліл, оксазолідиніл, ізоксазолініл, ізоксазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, тіазолідиніл, ізотіазоліл, ізотіазолідиніл, фурил, тетрагідрофурил, тієніл, оксадіазоліл, піперидиніл, піперазиніл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіперидиніл, гомопіперазиніл, 2-оксогомопіперазиніл, 2-оксопіролідиніл, 2-оксазепініл, азепініл, 4-піперидоніл, піридил, N-оксо-піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, тетрагідропіраніл, морфолініл, тіаморфолініл, тіаморфолініл сульфоксид, тіаморфолініл сульфон, 1,3-діоксолан та тетрагідро-1,1-діоксотієніл, діоксаніл, ізотіазолідиніл, тіетаніл, тііраніл, тριαзиніл, та триазоліл, і т.п.

Приклади біциклічних гетероциклічних груп включають 2,3-дигідро-2-оксо-1H-індоліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензотієніл, хінуклідиніл, хінолініл, хінолініл-N-оксид, тетрагідроізохінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, бензопіраніл, індолізиніл, бензофурил, хромоніл, кумариніл, цинолініл, хіноксалініл, індазоліл, піролпиридил, фуропиридиніл (такі як фуро[2,3-c]піридиніл, фуро[3,1-b]піридиніл) або фуро[2,3-b]піридиніл), дигідроізоіндоліл, дигідрохіназолініл (такі як 3,4-дигідро-4-оксо-хіназолініл), бензізотіазоліл, бензізоксазоліл, бензодіазиніл, бензофураніл, бензотіопіраніл, бен-

зотриазоліл, бензпіразоліл, дигідробензофурил, дигідробензотієніл, дигідробензотіопіраніл, дигідробензотіопіраніл сульфон, дигідробензопіраніл, індолініл, індазоліл, ізохроманіл, ізоіндолініл, нафтиридиніл, фталазиніл, піпероніл, пуриніл, піридопиридил, хіназолініл, тетрагідрохінолініл, тієнофурил, тієнопіридил, тієнотієніл, і т.п.

Приклади замісників включають одну або більше алкільних або арильних груп, описаних вище, або одну або більше груп, описаних вище як алкільні замісники. Також включені всі гетероцикліли невеликого розміру, такі як епоксиди та азіриди.

Термін "карбоциклічне кільце" позначає стабільні насичені або частково ненасичені моноциклічні вуглеводневі кільця з 3-7 атомів вуглецю, такі як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил та циклогептил. Термін "необов'язково заміщений" стосовно "карбоциклічного кільця" в даному описі означає, що карбоциклічне кільце може бути заміщене в одному або більше положень кільця, які піддаються заміщенню, однією або більше груп, незалежно обраних з алкілу (переважно нижчого алкілу), алкокси (переважно нижчого алкокси), нітро, моноалкіламіно (переважно а нижчого алкіламіно), діалкіламіно (переважно а ді[нижчий]алкіламіно), ціано, галогену, галоалкілу (переважно трифторметил), алканолілу, амінокарбонілу, моноалкіламінокарбонілу, діалкіламінокарбонілу, алкіламідо (переважно нижчий алкіламідо), алкоксиалкілу (переважно нижчий алкокси[нижчий]алкіл), алкоксикарбонілу (переважно а нижчий алкоксикарбоніл), алкілкарбонілокси (переважно нижчий алкілкарбонілокси) та арилу (переважно феніл), причому вказаний арил необов'язково заміщений галогеном, нижчим алкілом і нижчим алкокси.

Термін "гетероатоми" включає кисень, азот та сірку.

Сполуки формули I можуть утворювати солі, які також знаходяться в межах даного винаходу. Переважними є фармацевтично прийнятні (тобто, нетоксичні, фізіологічно прийнятні солі, хоча інші солі також є корисними, наприклад, для виділення або очищення сполук за даним винаходом.

Сполуки формули I можуть утворювати солі з лужними металами, такими як натрій, калій та літій, з лужноземельними металами, такими як кальцій і магній, з органічними основами, такими як дициклогексиламін, трибутиламін, піридин, та амінокислотами, такими як аргінін, лізин і т.п. Такі солі можуть бути утворені за способами, відомими спеціалістам в даній галузі.

Сполуки формули I можуть утворювати солі з численними органічними та неорганічними кислотами. Такі солі включають солі, утворені з хлорводнем, бромоводнем, метансульфоновою кислотою, сірчаною кислотою, оцтовою кислотою, трифтороцтовою кислотою, щавлевою кислотою, малеїновою бензолсульфоновою кислотою, толуолсульфоновою кислотою та численними іншими кислотами (наприклад, нітрати, фосфати, борати, тартрати, цитрати, сукцинати, бензоати, аскорбати, саліцилати і т.п.). Такі солі можуть бути утво-

рені за способами, відомими спеціалістам в даній галузі.

Крім того, можуть бути утворені "цвіттеріони" (внутрішні солі).

Включені всі стереоізомери сполук за даним винаходом, у вигляді домішки або у чистій або у значною мірою чистій формі. Визначення сполук у відповідності до винаходу включає всі можливі стереоізомери та їхні суміші. Особливо воно включає рацемічні форми та виділені оптичні ізомери, які володіють специфічною активністю. Рацемічні форми можуть бути розділені за допомогою фізичних методів, таких як, наприклад, фракційна кристалізація, розділення або кристалізація діастереомерних похідних або розділення за допомогою хіральної колонкової хроматографії. Окремі оптичні ізомери можуть бути отримані з рацематів за традиційними способами, такими як, наприклад, утворення солі з оптично активною кислотою з наступною кристалізацією.

Сполука формули I також можуть існувати у формі проліків. Будь-яка сполука, яка буде *in vivo* перетворена з утворенням біологічно активного агента (тобто, сполуки формули I) являє собою проліки, які знаходяться в дусі і межах даного винаходу.

Різноманітні форми проліків добре відомі з рівня техніки. Щодо прикладів таких похідних проліків, див.:

a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol.42, p.309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," by H. Bundgaard, p.113-191 (1991); and

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8,1-38 (1992).

Слід також розуміти, що сольвати (наприклад, гідрати) сполук формули I також знаходяться в межах даного винаходу. Способи сольватації в цілому відомі з рівня техніки.

Промислова придатність

Даний винахід базується на відкритті того, що деякі піролтриазини є інгібіторами протеїнкіназ. Більш конкретно, піролтриазини, такі як описані в даному винаході, інгібують активність білкової протеїнкінази, членів родини рецепторів HER. Вказані інгібітори будуть корисними в лікуванні проліферативних захворювань, які залежать від проведення сигналу одним або більше з цих рецепторів. Такі захворювання включають псоріаз, ревматоїдний артрит і тверді пухлини легень, голови та шиї, молочної залози, кишечника, яєчника та передміхурової залози. Винахід стосується фармацевтичної композиції сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату і фармацевтично прийнятного носія в лікуванні гіперпроліферативного захворювання у ссавця. Конкретно, передбачається, що вказана фармацевтична композиція буде інгібувати ріст первинних і рецидивуючих твердих пухлин, пов'язаних з HER1 (рецептор EGF) та HER2, особливо таких пухлин, які значною мірою залежать від HER1 або HER2

для росту і розповсюдження, в тому числі, наприклад, рак сечового міхура, лускаті клітини, голови, колоноректальної області, стравоходу, гінекологічні види (такі як рак яєчника), підшлункової залози, молочної залози, передміхурової залози, вульви, шкіри, мозку, сечостатевого тракту, лімфатичної системи (наприклад, щитоподібної залози), шлунку, носоглотки і легень. В іншому варіанті сполуки за даним винаходом також є корисними для лікування неракових захворювань, таких як псоріаз і ревматоїдний артрит.

Таким чином, у відповідності до іншого аспекту винаходу забезпечується застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту для застосування з метою досягнення антипроліферативного ефекту у теплокровної тварини, такої як людина.

У відповідності до ще одного аспекту винаходу забезпечується спосіб досягнення антипроліферативного ефекту у теплокровної тварини, такої як людина, що потребує такого лікування, який включає введення вказаній тварині ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, як визначено в даному описі раніше.

Завдяки здатності інгібувати кінази HER1, HER2, HER3 та HER4, сполуки за даним винаходом можуть бути використані для лікування проліферативних захворювань, в тому числі псоріазу та раку. Показано, що рецепторна кіназа HER1 експресується та активується в багатьох твердих пухлинах, в тому числі голови та шиї, передміхурової залози, немілоклітинний рак легень, колоноректальної області і молочної залози. Подібним чином показано, що рецепторна кіназа HER2 надмірно експресується при раку молочної залози, яєчника, легень та шлунка. Моноклональні антитіла, які регулюють униз надлишок рецептора HER2 або інгібують проведення сигналу рецептором HER1, продемонстрували протипухлинну ефективність у доклінічних та клінічних дослідженнях. Таким чином, передбачається, що інгібітори кіназ HER та HER2 будуть ефективними в лікуванні пухлин, які залежать від проведення сигналу від будь-якого з двох рецепторів. Крім того, ці сполуки будуть ефективними в інгібуванні пухлин, які залежать від проведення сигналу гетеродимером рецепторів HER. Вказані сполуки передбачається будуть ефективними при окремому застосуванні або в комбінації (одночасному або послідовному застосуванні) з іншими хіміотерапевтичними засобами, такими як Таксол, адриаміцин та цисплатин. Оскільки проведення сигналу HER1 та HER2 показано регулює експресію ангіогенних факторів, таких як судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) і інтерлейкін-8 (IL-8), передбачається, що вказані сполуки будуть виявляти протипухлинну ефективність внаслідок інгібування ангіогенезу на додаток до інгібування проліферації та виживання пухлинних клітин. Було показано, що рецептор HER2 бере участь в гіперпроліферації синовіальних клітин при ревматоїдному артриті і може сприяти ангіогенній складовій такого стану запального захворювання. Інгібітори, описані в даному винаході, таким чином, передбачається, будуть ефективними в лікуванні ревматоїдного артриту. Здатність цих

сполук інгібувати HER1 додатково дає можливість застосування їх як анти-ангіогенних засобів. Див. наступні документи і посилання, цитовані в даному описі:

Schlessinger J., "Cell signaling by receptor tyrosine kinases", *Cell* 103(2), p. 211-225 (2000); Cobleigh, M. A., Vogel, C L., Tripathy, D., Robert, N. J., Scholl, S., Fehrenbacher, L., Wolter, J. M., Paton, V., Shak, S., Lieberman, G., and Slamon, D. J., "Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease", *J. of Clin. Oncol.* 17(9), p.2639-2648 (1999); Baselga, J., Pfister, D., Cooper, M. R., Cohen, R., Burtneess, B., Bos, M., D'Andrea, G., Seidman, A., Norton, L., Gunnett, K., Falcey, J., Anderson, V., Waksal, H., and Mendelsohn, J., "Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin", *J. Clin. Oncol.* 18(4), p.904-914 (2000); Satoh, K., Kikuchi, S., Sekimata, M., Kabuyania, Y., Ho mma, M. K., and Ho mma Y., "Involvement of ErbB-2 in rheumatoid synovial cell growth", *Arthritis Rheum.* 44(2), p.260-265(2001).

Антипроліферативне лікування, визначене в даному описі, може застосовуватися як єдина терапія, або може включати, крім сполуки за винаходом, одну або більше інших речовин та/або засобів лікування. Таке супутнє лікування може здійснюватися шляхом одночасного, послідовного або окремого введення індивідуальних компонентів схеми лікування. Сполуки за даним винаходом також можуть бути корисними в комбінації з відомими протираковими і цитотоксичними агентами і засобами, в тому числі опроміненням. Якщо виготовлена такі комбіновані продукти виготовлені з фіксованими дозами, використовують сполуки за даним винаходом в інтервалі доз, описаному нижче, та інший фармацевтично активний агент в придатному для нього інтервалі доз. Сполуки формули I можуть застосовуватися послідовно з відомими протираковими або цитотоксичними агентами і засобами, в тому числі опромінення, якщо комбінована рецептура є непридатною.

В галузі медичної онкології звичайної практикою є застосування комбінації різних форм лікування для лікування кожного окремого хворого на рак. В медичній онкології інший компонент(и) такого супутнього лікування на додаток до антипроліферативного лікування, визначеного в даному описі вище, можуть являти собою: хірургічне втручання, радіотерапію або хіміотерапію. Зазначена хіміотерапія може охоплювати три основні категорії терапевтичних агентів:

(i) антиангіогенні агенти, дія яких здійснюється за механізмами, що відрізняються від описаних вище в даному описі (наприклад, ліномід, інгібітори функції інтегрину $\alpha v \beta 3$, ангіостатин, разоксан);

(ii) цитостатичні агенти, такі як антиестрогени (наприклад, тамоксифен, тореміфен, ралоксифен, дролоксифен, йодоксифен), прогестогени (наприклад, мегестролу ацетат), інгібітори ароматази (наприклад, анастрозол, летрозол, боразол, екземестан), антигормони, антипрогестогени, антианд-

рогени (наприклад, флутамід, нілутамід, бікалутамід, ципротерону ацетат), агоністи та антагоністи гормону, що регулює вивільнення лютеїнізуючого гормону (LHRH) (наприклад, гозереліну ацетат, лейпролід), інгібітори тестостерон 5 α -редуктази (наприклад, фінастерид), інгібітори фарнезилтрансферази, анти-інвазійних агентів (наприклад, інгібітори металопротеїнази, такі як марімастат, та інгібітори активатора функції рецептора плазмінотина урокінази), а також інгібітори функції фактора росту (такі фактори росту включають, наприклад, EGF, FGF, фактор росту, виділений з тромбоцитів, і фактор росту гепатоцитів), такі інгібітори включають антитіла до фактора росту, антитіла до рецептора фактора росту, такі як Avastin® (бевацизумаб) та Erbitux® (цетуксимаб); інгібітори тирозинкінази, інгібітори серин/треонінкінази); і

(iii) антипроліферативні/антинеопластичні лікарські засоби та їхні комбінації, які застосовуються в медичній онкології, такі як антиметаболіти (наприклад, антифолати, такі як метотрексат, 5-фторурацил, аналоги пурину та аденозину, цитозину арабінозид), вставкові протипухлинні антибіотики (наприклад, антрацикліни, такі як доксорубіцин, дауноміцин, епірубіцин, ідарубіцин, мітоміцин-C, дактиноміцин, мітраміцин); похідні платини (наприклад, цисплатин, карбоплатин); алкілюючі агенти (наприклад, гірчичний азотистий іприт, мефалан, хлорамбуцил, бусульфан, циклофосфамід, іфосфамід, нітрозосечовини, тіотеп); антимітотичні агенти (наприклад, алкалоїди барвінку, такі як вінкрестин, вінорельбін, вінбластин, вінфлунін); таксели, такі як Taxol® (паклітаксел), Taxotere® (доцетаксел); а також новітні мікротрубочкові агенти, такі як аналоги епотилону, аналоги дискодермоліду та аналоги елеутеробіну); інгібітори топоізомерази (наприклад, епіподофілотоксини, такі як етопозид, теніпозид, амсакрин, топотекан, іринотекан); інгібітори клітинного циклу (наприклад, флавопіридоли); агенти, що модифікують біологічну відповідь та інгібітори протеазами, такі як Velcade® (ботрезоміб).

Як зазначено вище, сполуки формули I за даним винаходом представляють інтерес з точки зору їх антипроліферативних ефектів. Передбачається, що такі сполуки за винаходом будуть корисними при широкому спектрі хворобливих станів, в тому числі рак, псоріаз та ревматоїдний артрит. Більш конкретно, сполуки формули I є корисними в лікуванні широкого спектри видів раку, в тому числі (не обмежуючись ними), наступні:

- карцинома, в тому числі сечового міхура, молочної залози, товстого кишечника, нирки, печінки, легень, в тому числі мілкоклітинний рак легень, стравоходу, жовчного міхура, яєчника, підшлункової залози, шлунка, шийки матки, щитоподібної залози, передміхурової залози та шкіри, в тому числі лускато-клітинна карцинома;

- пухлини мезенхімального походження, в тому числі фібросаркома і рабдоміосаркома;

- пухлини центральної і периферичної нервової системи, в тому числі астроцитомы, нейроblastoma, гліома і шванноми; та

- інші пухлини, в тому числі меланома, семінома, тератоканкарцинома та остеосаркома.

Внаслідок ключової ролі кіназ в регулюванні клітинної проліферації в цілому, інгібітори можуть діяти як оборотні цитостатичні агенти, які можуть бути корисними в лікуванні процесу будь-якого захворювання, яке характеризується аномальною проліферацією клітин, наприклад, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, родинний аденоматозний поліпоз, нейрофіброматоз, фіброз легень, артрит, псоріаз, гломерулонефрит, рестеноз після ангіопластики або судинної хірургії, гіпертрофічне утворення рубця та запальне захворювання кишечника.

Сполуки формули I є особливо корисними в лікуванні пухлин з високою сферою поширення активності тирозинкінази, таких як пухлини товстої кишки, легень та підшлункової залози. Введення композиції (або комбінації) сполук за даним винаходом зменшувало розвиток пухлин у ссавця-хазяїна.

Сполуки формули I також можуть бути корисними в лікуванні інших захворювань, крім раку, які можуть бути пов'язані з шляхами перетворення сигналу, що діють із залученням рецепторів фактора росту, таких як HER1 (рецептори EGF), HER2 і HER4.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом, які містять активний інгредієнт, можуть існувати у формі, придатній для перорального застосування, наприклад, у вигляді таблеток, ледяників, водних або масляних суспензій, порошків або гранул, що піддаються диспергуванню, емульсій, твердих або м'яких капсул або сиропів або еліксирів. Композиції, призначені для перорального застосування, можуть бути виготовлені у відповідності до будь-якого способу, відомого з рівня техніки для виробництва фармацевтичних композицій, і такі композиції можуть включати один або більше агентів, вибраних з групи, що складається з підсолоджуючих агентів, ароматизаторів, барвників та консервантів, з метою забезпечення фармацевтично досконалих і приємних на смак препаратів. Таблетки містять активний інгредієнт в суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, які є придатними для виробництва таблеток. Такі допоміжні речовини можуть являти собою, наприклад, інертні розріджувачі, такі як кальцію карбонат, натрію карбонат, лактоза, кальцію фосфат або натрію фосфат; агенти, що сприяють грануляції та розпаданню, наприклад, мікрокристалічна целюлоза, натрій кроскармеллоза, крохмаль кукурудзяний або альгінова кислота; зв'язуючі агенти, наприклад, крохмаль, желатин, полівінілпіролідон або акацієва камедь, а також змащувальні агенти, наприклад, магнію стеарат, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть не мати покриття, або можуть мати покриття, нанесене за допомогою відомих технік, для маскування неприємного смаку лікарського засобу або затримки розпадання та абсорбції в шлунково-кишковому тракті, і таким чином, забезпечувати подовжену дію протягом більш тривалого періоду. Наприклад, може бути використаний водорозчинний матеріал для маскування смаку, такий як гідроксипропілметилцелюлоза або гідроксипропілцелюлоза, або матеріал для затри-

мки вивільнення, такий як етилцелюлоза, целюлози ацетат бутират.

Рецептури для перорального застосування також можуть бути представлені у вигляді твердих желатинових капсул, де активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, кальцію карбонатом, кальцію фосфатом або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, де активний інгредієнт змішаний з водорозчинним носієм, таким як поліетиленгліколь або масляне середовище, наприклад, арахісова олія, рідкий парафін або оливкова олія.

Водні суспензії містять активний матеріал в суміші з допоміжними речовинами, придатними для виробництва водних суспензій. Такі допоміжні речовини являють собою суспендуючі агенти, наприклад, натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрію альгінат, полівінілпіролідон, трагакантова камедь та акацієва камедь; диспергуючі або зволожуючі агенти можуть бути природними фосфатидами, наприклад, лецитин, або продуктами конденсації алкіленоксиду з жирними кислотами, наприклад, поліоксиетилену стеарат; або продуктами конденсації етиленоксиду з аліфатичними спиртами з довгим ланцюгом, наприклад, гептадекаетиленоксидетанол, або продукти конденсації етиленоксиду з частковими ефірами, одержаними з жирних кислот і гекситолу, такого як поліоксиетилен сорбітол моноолеат, або продуктами конденсації етиленоксиду з частковими ефірами, одержаними з жирних кислот та ангідридів гекситолу, наприклад, поліетиленсорбітан моноолеат. Водні суспензії також можуть містити один або більше консервантів, наприклад, етил- або n-пропіл-n-гідроксibenзоат, один або більше барвників, один або більше ароматизаторів, та один або більше підсолоджуючих агентів, таких як сахароза, сахарин або аспартам.

Масляні суспензії можуть бути виготовлені суспендуванням активного інгредієнта в рослинній олії, наприклад, арахісовій олії, оливковій олії, сезамовій олії або кокосовій олії, або в мінеральному маслі, такому як рідкий парафін. Масляні суспензії можуть містити загущувальний агент, наприклад, бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Підсолоджувальні агенти, такі як наведені вище, та ароматизатори можуть бути додані для забезпечення препарату для перорального застосування приємного на смак. Вказані композиції можуть зберігати стабільність завдяки додаванню антиоксиданту, такого як бутильований гідроксинанізол або альфа-токоферол.

Порошки та гранули, що піддаються диспергуванню, придатні для виготовлення водної суспензії шляхом додавання води забезпечують активний інгредієнт в суміші з диспергуючим або зволожуючим агентом, суспендуючим агентом та одним або більше консервантами. Прикладами придатних диспергуючих або зволожуючих агентів та суспендуючих агентів є ті, які були наведені вище. Додаткові допоміжні речовини, наприклад, підсолоджуючі агенти, ароматизатори і барвники, також можуть бути присутні. Такі композиції можуть зберігати стабільність завдяки додаванню антиоксиданту, такого як аскорбінова кислота.

Фармацевтичні композиції за винаходом також можуть існувати у формі емульсій масло-у-воді. Масляна фаза може являти собою рослинну олію, наприклад, оливкову олію або арахісову олію, або мінеральне масло, наприклад, рідкий парафін, або суміші цих компонентів. Придатні емульгуючі агенти можуть бути природними фосфатидами, наприклад, соєвий лецитин, а також ефірами або частковими ефірами жирних кислот і ангідридів гекситолу, наприклад, сорбітан моноолеат, а також продуктами конденсації вказаних часткових ефірів з етиленоксидом, наприклад, поліоксиетилен сорбітан моноолеат. Емульсії також можуть містити підсолоджуючі агенти, ароматизатори, консерванти та антиоксиданти.

Сиропи та еліксири можуть бути створені з підсолоджуючими агентами, наприклад, гліцерин, пропіленгліколь, сорбітол або сахароза. Такі рецептури також можуть містити деемульгатори, консерванти, ароматизатори та барвники, а також антиоксидант.

Фармацевтичні композиції можуть існувати у формі стерильних ін'єкційних водних розчинів. Серед придатних розчинників і носіїв, які можуть використовуватися, - вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію.

Стерильний ін'єкційний препарат також може являти собою стерильну ін'єкційну мікроемульсію масло-у-воді, в якій активний інгредієнт розчинений в масляній фазі. Наприклад, активний інгредієнт може бути спочатку розчинений у суміші соєвої олії і лецитину. Далі масляний розчин вводять в суміш води і гліцерину та обробляють для утворення мікроемульсії.

Ін'єкційні розчини або мікроемульсії можуть бути введені в кровотік пацієнта за допомогою ін'єкції місцевого болюсу. Альтернативно, може бути переважним введення розчину або мікроемульсії таким чином, щоб підтримувати постійну концентрацію розчиненої речовини до кровотоку. Для підтримання такої постійної концентрації можуть застосовуватися пристрої для безперервного внутрішньовенного введення. Прикладом такого пристрою є внутрішньовенний насос Deltec-CADD-PLUS, модель 5400.

Фармацевтичні композиції можуть існувати у формі стерильної ін'єкційної водної або масляної суспензії для внутрішньом'язового або підшкірного введення. Така суспензія може бути виготовлена у відповідності до рівня техніки з використанням придатних диспергуючих або зволожуючих агентів і суспендуючих агентів, які були згадані вище. Стерильний ін'єкційний препарат може також являти собою стерильний ін'єкційний розчин або суспензію в нетоксичному розріджувачі або розчиннику, придатному для парентерального введення, наприклад, розчин в 1,3-бутандіолі. Крім того, як розчинник або середовище суспендування традиційно використовують стерильні нелеткі масла. З цією метою будь-яке легке нелетке масло може бути використане, в тому числі синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, у виготовленні ін'єкційних лікарських форм використовують жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Сполуки формули I також можуть вводитися у формі супозиторіїв для ректального введення лікарського засоби. Такі композиції можуть бути виготовлені змішуванням лікарського засобу з придатною не подразнюючою допоміжною речовиною, яка є твердою при звичайних температурах, але рідкою при температурі прямої кишки, і, таким чином, буде плавитися в прямій кишці з вивільненням лікарського засобу. Такі матеріали включають кокосове масло, гліцеринований желатин, гідрогенізовані рослинні олії, суміші поліетиленгліколів з різною молекулярною масою і ефіри жирних кислот та поліетиленгліколю.

Для місцевого застосування використовують креми, мазі, гелі, розчини або суспензії, і т.п., які містять сполуку формули I. (З метою такого застосування місцевого застосування буде включати поглинання для рота і горла.)

Сполуки за даним винаходом можуть бути введені в інтраназальній формі шляхом місцевого застосування придатних інтраназальних розчинників і пристроїв для введення, або трансдермально, з використанням форми трансдермальних шкірних пластирів, добре відомих спеціалістам в даній галузі. Для введення у вигляді системи трансдермальної доставки введення дози скоріше буде безперервним, ніж переривчастим, протягом курсу лікування. Сполуки за даним винаходом також можуть бути введені у вигляді супозиторію з використанням таких основ, як масло какао, гліцеринізований желатин, гідрогенізовані рослинні олії, суміші поліетиленгліколів з різною молекулярною масою і ефіри жирних кислот та поліетиленгліколю.

Якщо сполуки за даним винаходом вводять суб'єкту-людині, добова доза звичайно буде визначатися лікарем причому дози будуть звичайно варіюватися в залежності від віку, маси тіла, статі та відповіді конкретного пацієнта, а також вираженості симптомів у пацієнта.

Якщо рецептура містить фіксовану дозу, в таких комбінованих продуктах використовують сполуки за винаходом в інтервалі доз, описаному вище, а також інший фармацевтично активний агент або засіб лікування в придатному для нього інтервалі доз. Сполуки формули I також можуть бути введені послідовно з відомими протипухлинними або цитотоксичними агентами, якщо комбінована рецептура є непридатною. Винахід не обмежується послідовністю введення; сполуки формули I можуть бути введені до або після введення відомого протипухлинного або цитотоксичного агента(ів).

Сполуки можуть вводитися в інтервалі доз від приблизно 0,05 до 20 мг/кг/день, переважно менше 100 мг/кг/день, в у вигляді однієї дози або розділені на 2-4 прийоми.

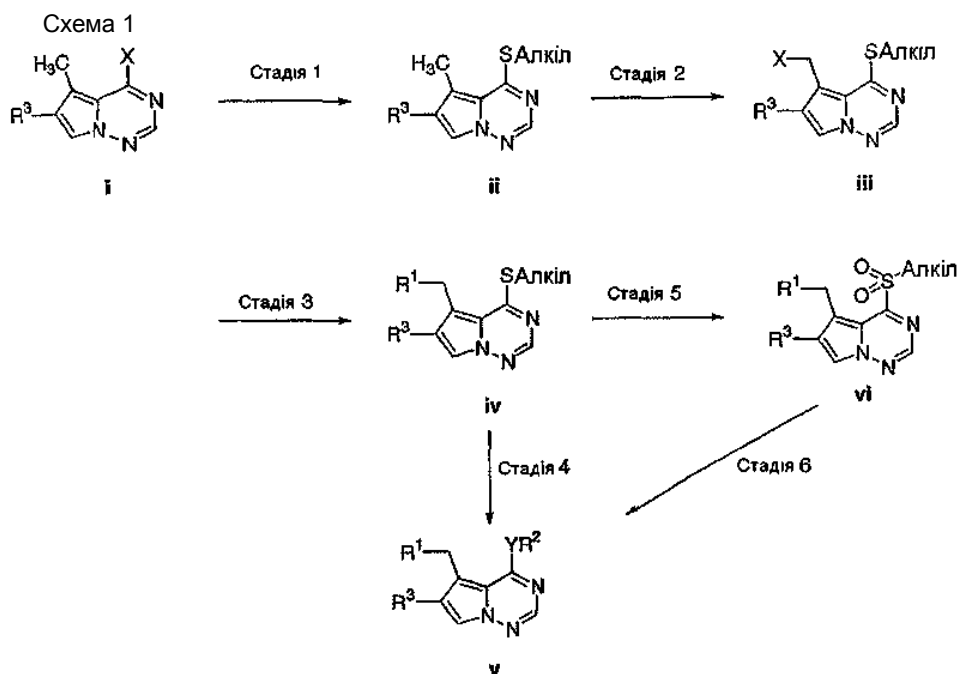
Біологічні аналізи

Проби кінази HER1, HER2 або HER4

Досліджувані сполуки вивчали в кіназному буфері, який містить 20 мМ Трис HCl, pH 7,5, 10 мМ $MnCl_2$, 0,5 мМ дитіотрейтолу, альбумін бичачої сироватки в концентрації 0,1 мг/мл, полі(glu/tyr, 4:1) в концентрації 0,1 мг/мл, 1 мкМ АТФ і 4 мкМі/мл $[\gamma\text{-}^{33}P]\text{АТФ}$. Полі(glu/tyr, 4:1) являє собою синтетичний полімер, який виконує роль акцептора фосфо-

рилу і був придбаний у Sigma Chemicals. Кіназу реакцію ініціювали додавання ферменти та реакційну суміш інкубували при 26°C протягом 1 год. Реакцію зупиняли додаванням ЕДТА до 50мМ і білки осаджували додаванням трихлороцтової кислоти до 5%. Осаджені білки витягали шляхом фільтрації на пластини Rackard Unifilter та інкорпоровану радіоактивність кількісно вимірювали на сцинтиляційному лічильнику Торсcount.

Для виготовлення рекомбінантного HER1 та HER4 цитоплазматичні послідовності рецепторів експресували в клітинах комах як білки злиття GST, які очищували афінною хроматографією. Цитоплазматичну послідовність HER2 субклонували у вектор експресії бакуловірусу рBlueBac4 (Invitrogen) та експресували як не прикріплений білок в клітинах комах. Рекомбінантний білок частково очищували іонообмінною хроматографією.



Де x =галоген, $Y=N$ або O , $\text{Alkyl}=\text{CH}_3$ або $n\text{-Bu}$

Стадія 1

Першу стадію на Схемі 1 здійснюють шляхом обробки сполуки i (Посилання WO 03/042172 A2) тіолом, таким як метантиол або бутантиол або їхні натрієві солі у безводному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, в інертній атмосфері, такий як азот, з одержанням сполуки ii.

Стадія 2

Галогенування 5-метильної групи сполуки ii здійснюють шляхом обробки галогенувальним реагентом, таким як N-бромсукцинімід. Реакцію здійснюють в інертній атмосфері, наприклад, в аргоні, в присутності каталізатора, такого як дибензоїлпероксид або 2,2'-азобісізобутиронітрил, з одержанням 5-галометил-піролтриазину (Сполука iii).

Стадія 3

Обробка сполуки iii первинним або вторинним аміном або спиртом в присутності основи, такої як

Розчинні сполуки інгібували кінази HER1, HER2 та HER4 із значеннями IC_{50} від 0,001 до 25мкМ. Переважні сполуки мають значення IC_{50} від 0,001 до 5,0мкМ. Більш переважні сполуки мають значення IC_{50} від 0,001 до 1,0мкМ. Найбільш переважні сполуки мають значення IC_{50} від 0,001 до 0,1мкМ.

Способи одержання

Деякі сполуки формули I в цілому можуть бути одержані у відповідності до наступних схем, та знань спеціаліста в даній галузі. Додаткову інформацію щодо одержання також можна знайти в патентній заявці США №09/573,829, зареєстрованої 18 травня 2000р. та міжнародній публікації WO 00/71129, обидві, таким чином, включені як посилання.

NaHCO_3 або триетиламін або діізопропілетиламін, в розчиннику, такому як ацетонітрил або N,N-диметилформамід, дає проміжну сполуку iv.

Стадія 4

Обробка проміжної сполуки iv аніліном в присутності HgCl_2 в розчиннику, такому як толуол, дає 4-заміщені піролтриазини (сполука v).

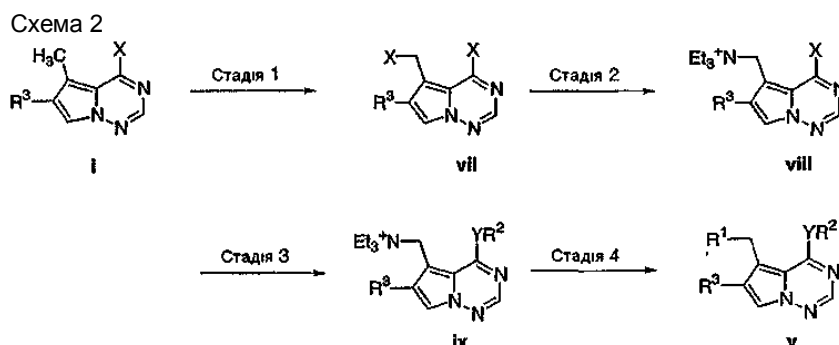
Стадія 5

Альтернативно сполуки формули iv можуть бути оброблені придатним окислювальним агентом, таким як м-хлорпербензойна кислота в розчиннику, такому як дихлорметан, з одержанням сульфонів vi.

Стадія 6

Сульфони vi можуть бути перетворені на сполуку v шляхом обробки первинним або вторинним аміном або спиртом в інертному розчиннику, такому як дихлорметан.

Альтернативно, сполуки загальної формули I можуть бути виготовлені, як показано на Схемі 2.



Де х=галоген, Y=N або O

Стадія 1

Першу стадію на Схемі 2 здійснюють шляхом обробки сполуки І (Посилання WO 03/042172 A2) галогенувальним реагентом, таким як N-бромсукцинімід в інертній атмосфері, наприклад, в аргоні. Реакцію здійснюють в придатному розчиннику, такому як CCl₄, в присутності каталізатора, такого як дибензоїлпероксид або 2,2'-азобісізообутиронітрил, з одержанням дигалопіролтриазину (сполука vii).

Стадія 2

Сполука vii може бути перетворена на амонієву сіль сполуки viii шляхом обробки третинною основою, такою як триетиламін у безводному розчиннику, такому як тетрагідрофуран.

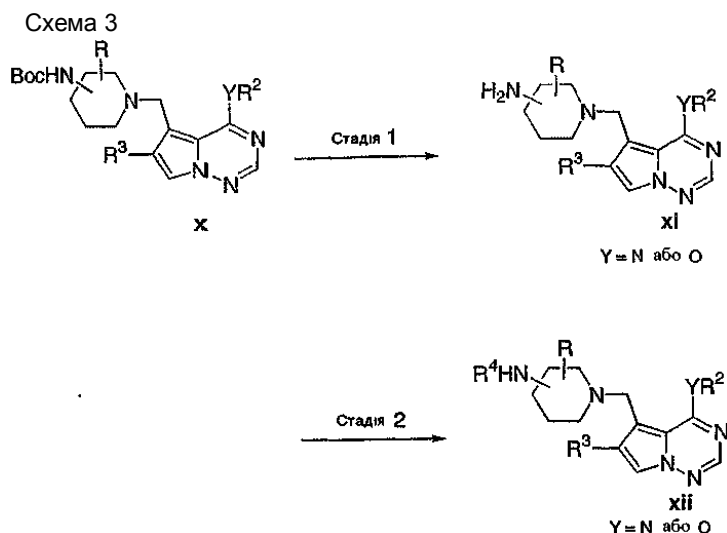
Стадія 3

Обробка сполуки viii аміном або його аніоном у безводному розчиннику, такому як ацетонітрил, хлороформ або тетрагідрофуран, дає амонієву сіль сполуки ix.

Стадія 4

Перетворення сполуки ix на піролтриазин (сполука v) може бути здійснено шляхом обробки сполуки ix первинним або вторинним аміном або спиртом в присутності основи, такої як діізопропілетиламін, в розчиннику, такому як ацетонітрил.

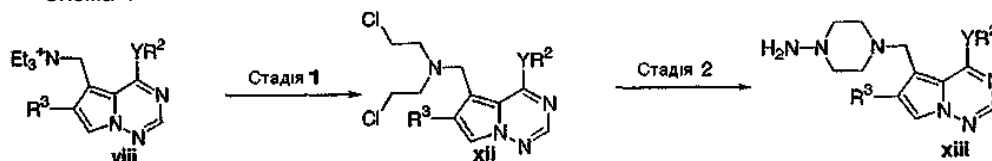
Сполуки, виготовлені за описаними вище способами, мають загальну формулу х на Схемі 3, в якій 5-метильний замісник, що містить захисну групу, таку як трет-бутоксикарбоніл, може бути далі модифікований видаленням захисної групи на Стадії 1 шляхом обробки безводним HCl в діетиловому ефірі або 1,4-діоксані або шляхом обробки розчину сполуки в дихлорметані трифтороцтовою кислотою з одержанням вільних амінів xi. Додаткова модифікація може бути здійснена на Стадії 2 шляхом обробки сполуки xi карбонільною сполукою, такою як пропаналь, в присутності відновлювального агента, такого як натрію триацетоксиборгідрид, в розчиннику, такому як дихлорметан, з одержанням заміщених амінів xii.



Додаткові сполуки можуть бути виготовлені, як показано на Схемі 4. На Стадії 1 сполуки ix можуть бути оброблені вторинним аміном, таким як біс-(2-хлоретил)амін, в придатному розчиннику, такому як ацетонітрил, в присутності основи, такої як ді-

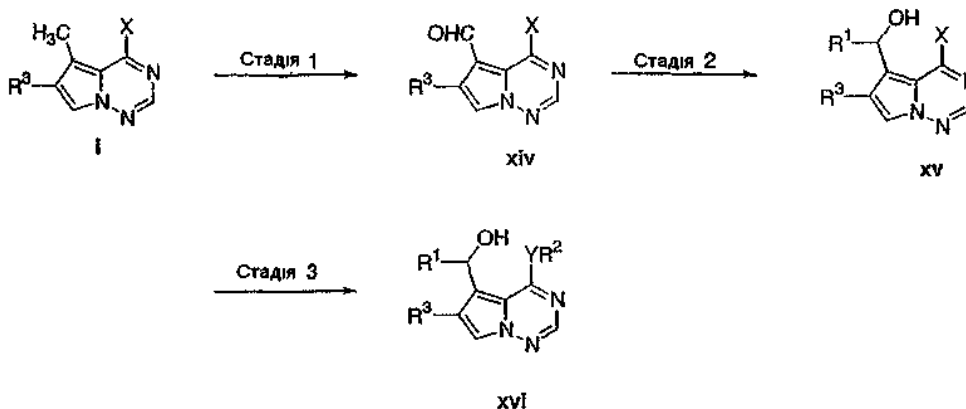
зопропілетиламін, з одержанням сполуки xii. Сполука xii далі може бути оброблена нуклеофілом, таким як гідразин, на Стадії 2 з одержанням сполуки xiii.

Схема 4



Додаткові 5-заміщені піролотриазини можуть бути виготовлені у відповідності до Схеми 5.

Схема 5



Стадія I

Сполука i може бути оброблена двома еквівалентами бромувального реагенту, такого як N-бромсукцинімід, в розчиннику, такому як CCl_4 , при підвищеній температурі. Одержаний 5-дибромпіролотриазин може бути перетворений на відповідний диметилацеталь з використанням метанолу в присутності основи, такої як NaHCO_3 , і потім на альдегід (сполука xiv) шляхом обробки проміжного ацеталю кислотою, такою як трифтороцтова кислота, в присутності води.

Стадія 2

Обробка альдегіду сполуки xiv металоорганічним реагентом, таким як реактив Грін'єра, у безводному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, дає спирт xv.

Стадія 3

Спирт xv може бути оброблений первинним або вторинним аміном або спиртом в присутності основи, такої як NaHCO_3 в придатному розчиннику, такому як ацетонітрил, з одержанням сполук формули xvi.

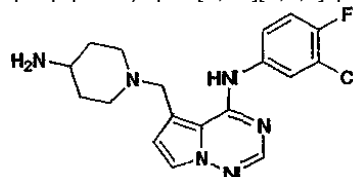
Крім того, інші сполуки формули I можуть бути виготовлені з використанням методик, в цілому відомих спеціалістам в даній галузі. Конкретно, наступні приклади забезпечують додаткові способи для одержання сполук за даним винаходом.

Винахід далі буде описаний за допомогою наступних робочих прикладів, що являють собою переважні варіанти здійснення за винаходом. Всі значення температури наведені у градусах Цельсія ($^{\circ}\text{C}$) якщо не вказано інше. "Час утримання ВЕРХ" (Rt) являє собою час утримання ВЕРХ, який одержують за наступних умов: вид і довжина колонки, час градієнту [якщо не вказано інше, всі градієнти розпочинаються з 100% розчинника А

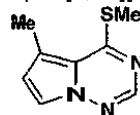
(10% MeOH, 90% H_2O , 0,1% трифтороцтової кислоти) і закінчуються 100% розчинника В (90% MeOH, 10% H_2O , 0,1% трифтороцтової кислоти)], швидкість потоку (мл/хв.). УФ-детектування завжди здійснюють на довжині хвилі 220нм. Зазначені приклади скоріше є ілюстративними, ніж обмежувачими, і повинно бути зрозуміло, що можуть існувати інші варіанти здійснення, які знаходяться в дусі та межах винаходу, як визначено пунктами формули, що додаються.

Приклад 1

5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(3-хлор-4-фторфеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін



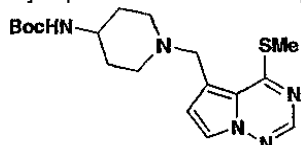
1А. Одержання 5-метил-4-метилсульфаніл-пірол[2,1-f][1,2,4]триазину



До розчину 4-хлор-5-метил-пірол[2,1-f][1,2,4]триазину (4,02г, 24,0ммоль) (Посилання WO 03/042172 A2) в сухому тетрагідрофурані (200мл) при оббризуванні азотом при 0°C додають NaSMe (1,85г, 26,3ммоль). Оббризування продовжують протягом 5хв. Реакційну суміш далі перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, випарюють під вакуумом до залишкового об'єму приблизно 50мл. Розбавляють водою (280мл) та перемішують при 0°C . Тверду речовину відфільтровують, промивають холодною водою,

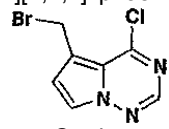
сушать з одержанням сполуки 1A (3,91г, 91%). За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання =3,38хв. (колонка YMC S5 ODS 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,2% фосфорної кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та РХ/МС $M^+ + 1 = 180$.

1B. Одержання [1-(4-метилсульфаніл-пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ілметил)-піперидин-4-іл]-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру



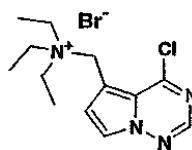
Суміш сполуки 1A (1,94г, 10,8ммоль), бензоїлпероксиду (0,262г, 1,08ммоль), NBS (2,12г, 11,90ммоль) в тетрахлорметані (100мл) оббризкують азотом, потім негайно нагрівають до 85°C, витримуючи при цій температурі протягом 1,5год. Суміш охолоджують до кімнатної температури та осад відфільтровують. Фільтрат випарюють під вакуумом, розбавляють дихлоретаном (35мл) та додають діізопропілетиламін (2,24мл, 12,96ммоль) і піперидин-4-іл-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір (2,38г, 11,90ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Суміш розбавляють насиченим розчином натрію гідрокарбонату (70мл) та екстрагують етилацетатом (3×100мл). Об'єднані етилацетатні екстракти промивають розсолем (1×100мл), сушать ($MgSO_4$), фільтрують та випарюють під вакуумом. Залишок очищують на флеш-колонці з силікагелем з одержанням сполуки 1B (2,87г, 70%) (0,1-2% метанолу в дихлорметані). За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання =2,12хв. (колонка YMC S5 ODS 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,2% фосфорної кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та РХ/МС $M^+ + 1 = 378$.

1C. Одержання 5-бромметил-4-хлор-пірол[2,1-f][1,2,4]триазину



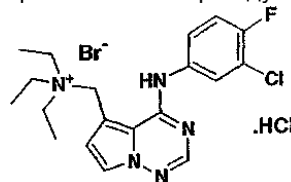
Суміш 4-хлор-5-метил-пірол[2,1-f][1,2,4]триазину (2,0г, 11,93ммоль) (Посилання WO 03/042172 A2) та AIBN (195мг, 1,19ммоль) в тетрахлорметані (80мл) в атмосфері азоту нагрівають до 100°C, витримуючи при цій температурі протягом 5хв., після чого додають NBS (2,55г, 14,3ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 10хв., потім охолоджують до кімнатної температури та фільтрують. Тетрахлорметанову фракцію промивають розведеним водним розчином натрію гідрокарбонату, сушать ($MgSO_4$), фільтрують та випарюють з одержанням сполуки 1C (2,70г, 92%).

1D. Одержання (4-хлор-пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ілметил)-триетиламонію броміду



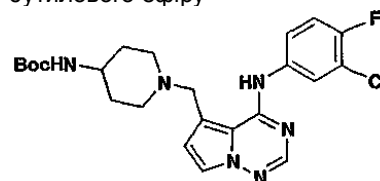
Суміш сполуки 1C (2,7г, 11ммоль), триетиламіну (5мл, 36ммоль) в тетрагідрофурані (20мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 12год. Тверду речовину відфільтровують і промивають тетрагідрофураном та діетиловим ефіром, сушать з одержанням сполуки 1D (3,38г, 89%). За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання =0,776хв. (Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та РХ/МС $M^+ = 267$.

1E. Одержання [4-(3-хлор-4-фтор-феніламіно)-пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ілметил]-триетиламонію броміду гідрохлориду



Суміш сполуки 1C (1,0г, 2,2ммоль) і 3-хлор-4-фтор-феніламіну (418мг, 2,87ммоль) в хлороформі (10мл) нагрівають до 50°C, витримуючи при цій температурі протягом 2год. Тверду речовину відфільтровують і промивають хлороформом, сушать з одержанням сполуки 1E (1,24г, 87,4%). За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання =2,19хв. (Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та РХ/МС $M^+ = 376$.

1F. Одержання {1-[4-(3-хлор-4-фтор-феніламіно)-пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ілметил]-піперидин-4-іл}-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру



Перший спосіб:

Суміш сполуки 1B (30мг, 0,08ммоль), 3-хлор-4-фтор-феніламіну (11мг, 0,08ммоль) і $HdCl_2$ (24мг, 0,088ммоль) в толуолі (2мл) кип'ять із зворотним холодильником протягом 8год. Охолоджують до кімнатної температури, розбавляють етилацетатом (5мл) та фільтрують. Фільтрат випарюють і залишок очищують препаративною ВЕРХ з одержанням сполуки 1F у вигляді масла.

Другий спосіб:

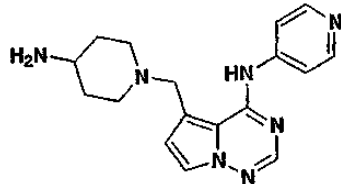
До суспензії піперидин-4-іл-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (4,1г, 20,3ммоль) в CH_3CN (55мл) при 70°C по краплях додають суміш сполуки 1E (9,1г, 18,4ммоль) та DBPEA (3,2мл, 18,4ммоль) в CH_3CN (40мл) протягом 40хв. Реакційну суміш перемішують при 70°C, витримуючи при цій температурі протягом 1год., потім охоло-

джують до кімнатної температури, після чого повільно додають воду (155мл). Тверду речовину відфільтровують і промивають 15% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, потім водою та сушать під вакуумом з одержанням сполуки 1F (7,84г, 90%). За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання =2,73хв. (Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та $\text{PX}/\text{MC } \text{M}^+ + 1 = 475$.

1G. Одержання 5-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(3-хлор-4-фторфеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну

Сполуку 1F (з Першого способу) обробляють сумішню 20% трифтороцтової кислоти в дихлорметані (3мл) при 0°C, потім перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. Реакційну суміш випарюють та очищують препаративною ВЕРХ з одержанням продукту у вигляді солі трифтороцтової кислоти, яку обробляють насиченим розчином натрію гідрокарбонату з одержанням вільної основи сполуки 1G (4мг, 13% для двох стадій). За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання =1,49хв. (Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та $\text{PX}/\text{MC } \text{M}^+ + 1 = 375$.

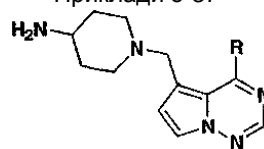
Приклад 2 5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-4-піридиніл-пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін



До суміші піридин-4-іламіну (34мг, 0,361ммоль) в тетрагідрофурані (500мкл) додають 1н NaHMDS

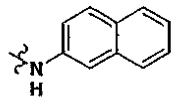
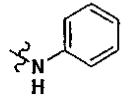
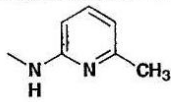
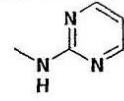
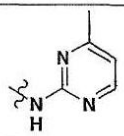
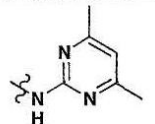
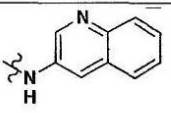
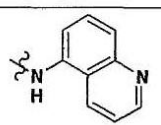
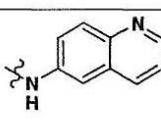
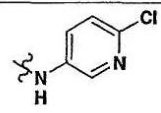
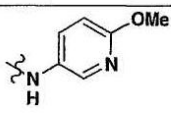
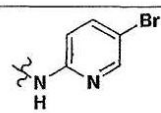
в тетрагідрофурані (722мкл, 0,722ммоль). Суміш охолоджують до 0°C і додають суспензію 1D (125мг, 0,27ммоль) в диметилформаміді (800мкл). Суміш перемішують при цій температурі протягом 0,5год. і до холодної суміші додають піперидин-4-іл-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір (144мг, 0,72ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 50°C, витримуючи при цій температурі протягом 10хв. та випарюють для видалення тетрагідрофурану. Додають трифтороцтову кислоту (1мл) та суміш перемішують до видалення захисної групи (2год.) (перебіг реакції контролюють за допомогою ВЕРХ). Трифтороцтову кислоту видаляють під вакуумом і додають насичений розчин натрію гідрокарбонату. Суміш екстрагують етилацетатом та об'єднані екстракти сушать, випарюють і розтирають спочатку з діетиловим ефіром з одержанням названої сполуки (46мг, 53%). За даними аналітичної ВЕРХ час утримання =0,51хв. (Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та $\text{PX}/\text{MC } \text{M}^+ + 1 = 324$.

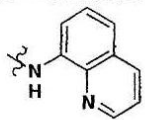
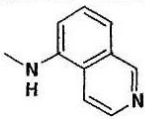
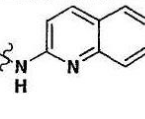
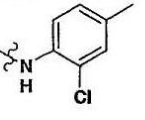
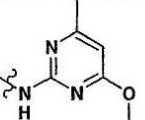
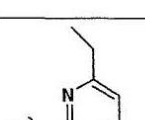
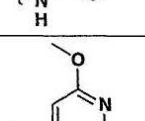
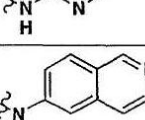
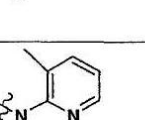
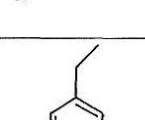
Приклади 3-37

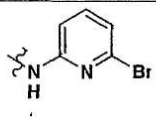
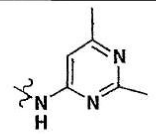
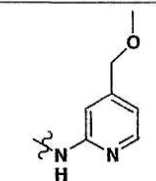
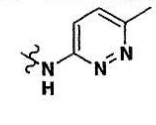
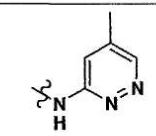
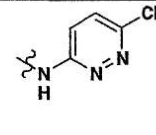
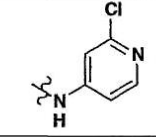
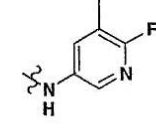


Сполуки 3-37 одержують з використанням способу, подібного до описаного для сполуки з Прикладу 2, з використанням відповідних амінів.

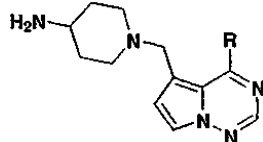
Приклад №	R	Назва сполуки	[M+H]	ВЕРХ (час утримання, хв)
3		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-4-піримідинілпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін	325	0,65 (b)
4		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-піразинілпірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін	325	1,02 (b)
5		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(4-метил-2-піридиніл)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін	338	0,71 (b)
6		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(5-метил-2-піридиніл)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін	338	0,80(b)
7		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(2-хлор-4-метилфеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін	371	1,61(b)

8		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-2-нафталінілпірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-амін	373	1,81(b)
9		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-фенілпірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-амін	323	1,06(b)
10		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(6-метил-2-піридиніл)пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-амін	338	0,60 (b)
11		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-2-піримідинілпірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-амін, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	325	1,00 (b)
12		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(4-метил-2-піримідиніл)пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-амін, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	339	1,03 (b)
13		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(4,6-диметил-2-піримідиніл)пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-амін, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	353	1,08 (b)
14		N-[5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл]-3-хінолінамін, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	374	1,03 (b)
15		N-[5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл]-5-хінолінамін, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	374	0,64 (b)
16		N-[5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл]-6-хінолінамін, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	374	0,80 (b)
17		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(6-хлор-3-піридиніл)пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-амін, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	358	1,03 (b)
18		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(6-метокси-3-піридиніл)пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-амін, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	354	0,98 (b)
19		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(5-бром-2-піридиніл)пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-амін, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	402	1,63 (b)

20		N-[5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл]-8-хінолінамін, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	374	0,92(b)
21		N-[5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл]-5-ізохінолінамін, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	374	0,59(b)
22		N-[5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл]-2-хінолінамін, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	374	1,49(b)
23		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(5-хлор-2-піридиніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	374	1,55(b)
24		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(4-метокси-6-метил-2-піримідиніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	369	1,03(b)
25		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(6-етил-2-піридиніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	352	1,91(b)
26		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(6-метокси-4-піримідиніл)пірол [2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	355	1,25(b)
27		N-[5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл]-6-ізохінолінамін, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	374	1,85(b)
28		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(3-метил-2-піридиніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	338	1,67(b)
29		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(4-етил-2-піридиніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	352	1,00 (b)

30		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(6-бром-2-піридиніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	402	1,62 (b)
31		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(2,6-диметил-4-піримідиніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	353	0,89 (b)
32		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-[6-(метоксиметил)-4-піримідиніл]-пірол[2,1-ф][2,4]триазин-4-амін	369	1,12 (b)
33		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(6-метил-3-піридазиніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін, сіль трифтороцтової кислоти	339	0,88 (b)
34		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(5-метил-3-піридазин)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	339	0,97 (b)
35		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(6-хлор-3-піридазиніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	359	1,29 (b)
36		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(2-хлор-4-піридиніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	358	1,11 (b)
37		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(6-фтор-5-метил-3-піридиніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	35	1,05 (b)

Приклади 38-121



Перший спосіб:

Сполуки (з приміткою ВЕРХ (а)) одержують за допомогою наступного стандартного способу.

До циліндричного флакону вміщують 1D (55,0мг, 0,16ммоль), анілін (0,16ммоль, 1,0екв.) та CH_3CN (1мл). Суміш струшують при 65°C, витримуючи при цій температурі протягом ночі. До одержаної суміші додають піперидин-4-ілкарбаїмової кислоти трет-бутиловий ефір (34,9мг, 0,17ммоль) з наступним додаванням дибутилетиламіну (DBEA) (28мкл, 0,16ммоль). Реакцію продовжують при 65°C, витримуючи при цій температурі протягом 3год. Суміш випарюють; залишок очищують препаративною ВЕРХ, цільову фракцію

збирають та випарюють. Одержаний залишок сушать під глибоким вакуумом протягом ночі.

До вказаного вище залишку додають дихлорметан (1,5мл) і трифтороцтову кислоту (0,2мл) та реакційну суміш струшують при кімнатній температурі протягом 2год. Суміш випарюють та сушать під швидким вакуумом протягом ночі з одержанням твердого продукту. Подальше очищення за допомогою препаративної ВЕРХ застосовують тільки у випадку, якщо тверда речовина була забрудненою.

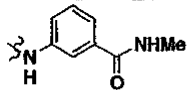
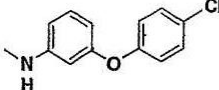
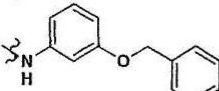
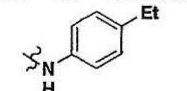
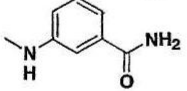
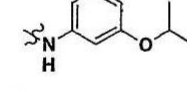
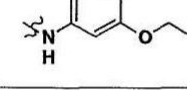
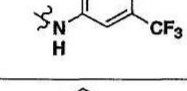
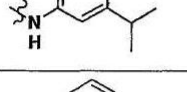
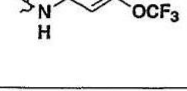
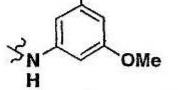
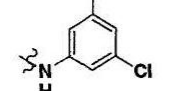
Другий спосіб:

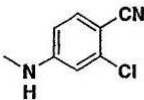
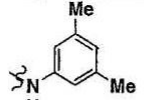
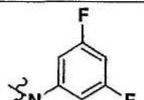
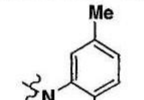
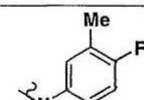
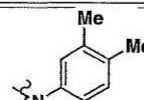
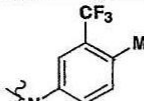
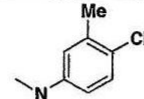
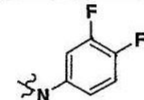
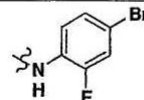
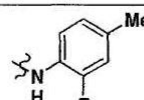
Сполуки (з приміткою ВЕРХ (b)) одержують за допомогою наступного стандартного способу.

Суміш сполуки 1D (75мг, 0,216ммоль) та анілінів (1,0екв., 0,216ммоль) в N,N-диметилацетаміді (0,5мл) в невеликому флаконі нагрівають до 70°C, витримуючи при цій температурі протягом 3-5год. до утворення прозорого розчину. Для слідування за перебігом реакції застосовують ВЕРХ. Реакцій-

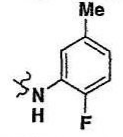
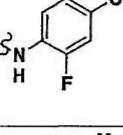
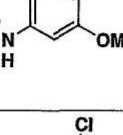
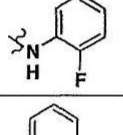
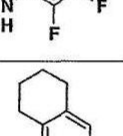
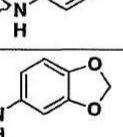
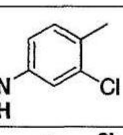
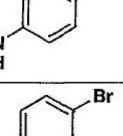
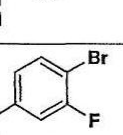


ну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають піперидин-4-іл-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір (43мг, 0,216ммоль), з наступним додаванням N,N-діізопропілетиламіну (75мкл). Реакційну суміш знову нагрівають до 70°C, витримуючи при цій температурі протягом ночі. При охолодженні реакційну суміш розбавляють дихло-

рметаном (0,5мл) та охолоджують до 0°C. Додають трифтороцтову кислоту (1,0мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляють при зниженому тиску (speedVac) і залишок переносять в метанол та очищують препаративною ВЕРХ з одержанням цільового продукту.

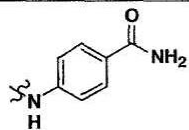
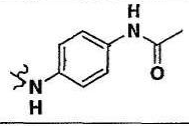
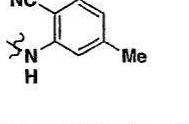
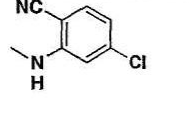
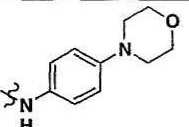
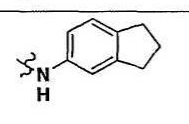
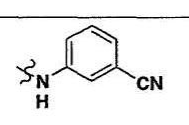
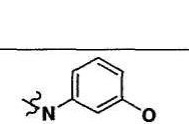
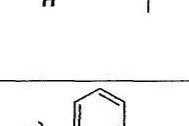
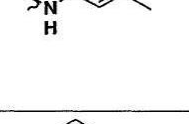
Приклад №	R	Назва сполуки	[M+H]	ВЕРХ (час утримання, хв)
38		3-[[5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]аміно]-N-метилбензамід	380,25	0,91 (a)
39		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-[3-(4-хлорфенокси)феніл]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін	449,20	2,59 (a)
40		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-[3-(фенілметокси)феніл]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін	429,26	2,183 (a)
41		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(4-етилфеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін	351,28	1,64 (a)
42		3-[[5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]аміно]бензамід	366,25	0,76 (a)
43		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-[3-(1-метилетокси)феніл]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін	381,27	1,66 (a)
44		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(3-етоксифеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін	367,26	1,44 (a)
45		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-[3-(трифторметил)феніл]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін	391,18	1,71 (a)
46		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-[3-(1-метилетил)феніл]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін	365,29	1,89 (a)
47		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-[3-(трифторметокси)феніл]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін	407,19	1,90 (a)
48		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(3,5-диметоксифеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін	383,24	1,32 (a)
49		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(3,5-дихлорфеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін	391,13	1,85 (a)

50		4-[[5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-іл]аміно]-2-хлорбензонітрил	382,19	1,63 (a)
51		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(3,5-диметилфеніл)пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-амін	351,28	1,56 (a)
52		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(3,5-дифторфеніл)пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-амін	359,24	1,14 (a)
53		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(2-хлор-5-метилфеніл)пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-амін	371,21	1,38 (a)
54		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(4-фтор-3-метилфеніл)пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-амін	355,27	1,33 (a)
55		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(3,4-диметилфеніл)пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-амін	351,28	1,58 (a)
56		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-[4-метил-3-(трифторметил)феніл]пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-амін	405,21	2,10 (a)
57		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(4-хлор-3-метилфеніл)пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-амін	371,21	1,74 (a)
58		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(3,4-дифторфеніл)пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-амін	359,23	1,16 (a)
59		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(4-бром-2-фторфеніл)пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-амін	419,08	1,55 (a)
60		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(2-фтор-4-метилфеніл)пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-амін	355,22	1,42 (a)

61		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(4-бром-2-хлорфеніл)пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]тріазин-4-амін	435,08	1,68 (a)
62		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(2,4-диметилфеніл)пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]тріазин-4-амін	351,24	1,36 (a)
63		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-[4-бром-3-(трифторметил)феніл]пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]тріазин-4-амін	469,12	2,35 (a)
64		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]тріазин-4-амін	425,13	2,26 (a)
65		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(3-фтор-4-метилфеніл)пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]тріазин-4-амін	355,22	1,51 (a)
66		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-[3-бром-4-трифторметокси]феніл]пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]тріазин-4-амін	485,11	2,43 (a)
67		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-[4-фтор-3-(трифторметил)феніл]пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]тріазин-4-амін	409,17	1,88 (a)
68		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(3-фтор-4-метоксифеніл)пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]тріазин-4-амін	371,23	0,76 (a)
69		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]тріазин-4-амін	381,23	1,24 (a)
70		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(2,5-дифторфеніл)пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]тріазин-4-амін	359,20	1,13 (a)

71		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(2-фтор-5-метилфеніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	355,22	1,35 (a)
72		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(4-хлор-2-фторфеніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	375,19	1,45 (a)
73		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(3-метокси-4-метилфеніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	367,25	1,48 (a)
74		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(5-хлор-2-фторфеніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	375,18	1,44 (a)
75		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(2,3-дифторфеніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	359,21	1,16 (a)
76		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(5,6,7,8-тетрагідро-1-нафталініл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	377	1,79 (b)
77		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-1,3-бензодіоксол-5-ілпірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	367	1,17 (b)
78		5-[(4-Амінопіперидин-1-іл)метил]-N-(3-хлор-4-метилфеніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	371	1,793
79		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(4-хлорфеніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	357	1,44 (b)
80		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(4-бромфеніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	401	1,56 (b)
81		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(4-бром-3-фторфеніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	419	1,68 (b)

82		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(4-бром-3-метилфеніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	415	1,85 (b)
83		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(4-пропілфеніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	365	1,98 (b)
84		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-[4-(1-метилетил)феніл]пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	365	1,93 (b)
85		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	379	2,21 (b)
86		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-[4-(трифторметил)феніл]пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	391	1,83 (b)
87		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-[4-(трифторметокси)феніл]пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	407	1,88 (b)
88		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-[4-(1-метилетокси)феніл]пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	381	1,68 (b)
89		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(3,4-диметоксифеніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	383	1,09 (b)
90		1-[4-[[5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл]аміно]феніл]етанон	365	1,44 (b)
91		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(4-етоксифеніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	367	1,44 (b)
92		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-[4-(дифторметокси)феніл]пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	389	1,45 (b)

93		4-[[5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл]аміно]бензамід	366	0,82 (b)
94		N-[4-[[5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл]аміно]феніл]ацетамід.	380	1,04 (b)
95		2-[[5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл]аміно]-4-метилбензонітрил	362	2,40 (b)
96		2-[[5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл]аміно]-4-хлорбензонітрил.	382	2,55 (b)
100		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-[4-(4-морфолініл)феніл]пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	408	1,12 (b)
102		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(2,3-дигідро-1Н-інден-5-іл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	363	1,78 (b)
103		3-[[5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл]аміно]бензонітрил, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	348	1,05(a)
105		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(3-метоксифеніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	353	1,17(a)
106		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(3-метилфеніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	337	1,25(a)
107		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(3-етинілфеніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	347	1,35(a)

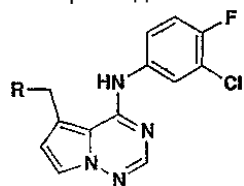
108		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(3,4-дихлорфеніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	391	1,91(a)
109		5-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-N-(3-хлорфеніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	357	0,75(a)
110		5-[(4-Амінопіперидин-1-іл)метил]-N-(3-хлор-4-метоксифеніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	387	1,530
111		5-[(4-Амінопіперидин-1-іл)метил]-N-(3-бромфеніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	401	1,560
112		5-[(4-Амінопіперидин-1-іл)метил]-N-(4-фторфеніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	341	1,020
113		5-[(4-Амінопіперидин-1-іл)метил]-N-(2-метилфеніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	337	1,030
114		5-[(4-Амінопіперидин-1-іл)метил]-N-(3-фторфеніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	341	1,110
115		5-[(4-Амінопіперидин-1-іл)метил]-N-(4-метилфеніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	337	1,310
116		5-[(4-Амінопіперидин-1-іл)метил]-N-[4-метоксифеніл]пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	353	1,170
117		5-[(5-[(4-Амінопіперидин-1-іл)метил]пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл) аміно]-2-фторбензонітрил	366	1,103
118		5-[(4-Амінопіперидин-1-іл)метил]-N-(3-етиніл-4-фторфеніл)-пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	365	1,350
119		[3-[(5-[(4-Амінопіперидин-1-іл)метил]пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-іл)аміно]феніл]метанол	353	0,837
120		5-[(4-Амінопіперидин-1-іл)метил]-N-(4-фтор-3-метоксифеніл)пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	371	1,162
121		5-[(4-Амінопіперидин-1-іл)метил]-N-[3-(диформетокси)феніл]пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-4-амін	389	1,370

Умови ВЕРХ:

(a): (колонка YMC S5 ODS 4,6×50мм, 10-90% водний метанол протягом 4хв. що містить 0,2% фосфорної кислоти, 3мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм)

(b): (Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм)

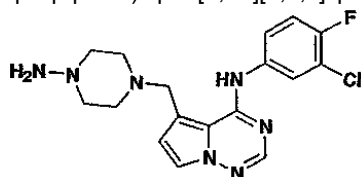
Примітка: Приклади 97-99, 101 і 104 видалені з таблиці як такі, що повторюються.
Приклади 122-132



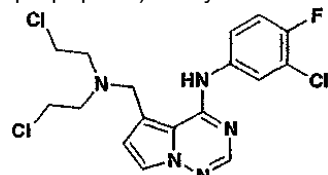
Сполуки 122-132 одержують з сполуки 1D, 3-хлор-4-фтор-феніламіну та відповідних амінів або Вос-захисених амінів шляхом, аналогічним до того, який використовують для одержання Сполук 38-121.

Приклад №	R	Назва сполуки	[M+H]	ВЕРХ (час утримання, хв)
122		5-[[[(3S)-3-Аміно-1-піперидиніл]метил]-N-(3-хлор-4-фторфеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін	375	1,82 (b)
123		5-[[[(3R)-3-Аміно-1-піперидиніл]метил]-N-(3-хлор-4-фторфеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін	375	1,83 (b)
124		1-[[4-[(3-Хлор-4-фторфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]-(3R,4S)-rel-3,4-піперидиндіол	392	1,74 (b)
125		N-(3-Хлор-4-фторфеніл)-5-[(3,6-дигдро-1(2H)-пиридиніл)метил]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін	358	2,12 (b)
126		5-[[[(3R,4R)-rel-4-Аміно-3-метил-1-піперидиніл]метил]-N-(3-хлор-4-фторфеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	389	1,71(b)
127		5-[[[(3R,4S)-rel-4-Аміно-3-метил-1-піперидиніл]метил]-N-(3-хлор-4-фторфеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	389	1,557(b)
128		4-[[4-[(3-Хлор-4-фторфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]-(2S)-2-піперазинметанол, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	391	1,97(b)
129		5-[[[(3R,4S)-4-Аміно-3-метил-1-піперидиніл]метил]-N-(3-хлор-4-фторфеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін	389	1,557(b)
130		5-[[[(3S,4R)-rel-4-Аміно-3-метил-1-піперидиніл]метил]-N-(3-хлор-4-фторфеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін, сіль трифтороцтової кислоти (1:1)	389	1,557(b)
131		N-(3-Хлор-4-фтор-феніл)-5-[[4-(метил-аміно)піперидин-1-іл]метил]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін	389	1,000 ^a
132		5-[(4-Аміно-4-метил-піперидин-1-іл)метил]-N-(3-хлор-4-фтор-феніл)пірол [2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін	389	1,030 ^a

Приклад 133
5-[(4-Аміно-1-піперазиніл)метил]-N-(3-хлор-4-фторфеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін



133A. Одержання 5-[[біс-(2-хлор-етил)-аміно]-метил]-пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)-(3-хлор-4-фтор-феніл)-аміну

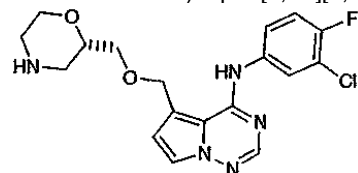


Суміш сполуки 1E (50мг, 0,1ммоль), біс-(2-хлоретил)аміну гідрохлориду (18мг, 0,1ммоль), діізопропілетиламіну (36мкл, 0,2ммоль) в CH_3CN (0,5мл) нагрівають до 60°C , витримуючи при цій температурі протягом 3год. Суміш охолоджують до кімнатної температури та випарюють з одержанням сполуки 133A, яку застосовують безпосередньо на наступній стадії. За даними аналітичної ВЕРХ сполука 133A має час утримання $\approx 2,986\text{хв}$. (Chromolith SpeedROD $4,6 \times 50\text{мм}$, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та $\text{PX/MC } M^+ + 1 = 416$.

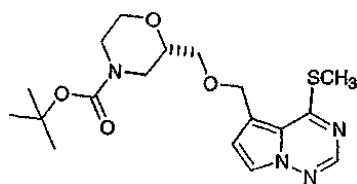
Сиру 133A з останньої стадії переносять в нерозведений безводний N_2H_4 (0,5мл) і нагрівають до 100°C , витримуючи при цій температурі протягом кількох годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють водою та екстрагують дихлорметаном. Об'єднані екстракти промивають розсолон, сушать над сульфатом натрію та випарюють під вакуумом. Залишок очищують препаративною ВЕРХ з одержанням, після нейтралізації та екстракції (дихлорметан), сполуки 133 (38,8мг, 100% для двох стадій). За даними аналітичної ВЕРХ час утримання $\approx 1,709\text{хв}$. (Chromolith SpeedROD $4,6 \times 50\text{мм}$, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та $\text{PX/MC } M^+ + 1 = 376$.

Приклад 134

3-(Хлор-4-фторфеніл)-[5-(морфолін-2-ілметоксиметил)-пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін

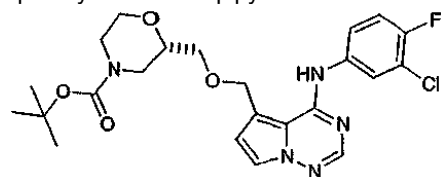


134A. Одержання 2-(4-метилсульфаніл)-пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ілметоксиметил)-морфолін-4-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру



Розчин сполуки 1A (1,0г, 5,6ммоль) в CCl_4 (50мл) продувають азотом протягом однієї години. Додають бензоїлпероксид (270мг, 1,12ммоль) і реакційну суміш нагрівають до 86°C . Додають N-бромсукцинімід (1,04г, 5,88ммоль) однією порцією. Через 30хв. реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та фільтрують. Фільтрат випарюють, знову розчиняють в толуолі (10мл) та обробляють 2-гідроксиметил-морфолін-4-карбонової кислоти трет-бутиловим ефіром (1,5г, 6,9ммоль). Розчин нагрівають до 110°C , витримуючи при цій температурі протягом восьми годин, охолоджують до кімнатної температури та випарюють. Флеш-хроматографія на кремнію діоксиді (20% етилацетат в гексані) дає продукт у вигляді світло-жовтого масла, що кристалізується при стоянні (770мг, 32%). ВЕРХ $R_t = 3,783\text{хв}$. (YMC S5 ODS $4,6 \times 50\text{мм}$, 10-90% водний метанол, градієнт 4хв., контроль на довжині хвилі 220нм). $\text{PX/MC } (M+H) = 178$.

134B. Одержання 2-[4-(3-хлор-4-фторфеніламіно)-пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ілметоксиметил]-морфолін-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру



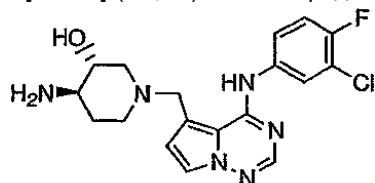
Розчин 2-(4-метилсульфаніл)-пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ілметоксиметил)-морфолін-4-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (60мг, 0,15ммоль) в дихлорметані (3мл) охолоджують до 0°C та обробляють розчином mCPBA (56мг, 0,32ммоль) в дихлорметані (2мл). Реакційну суміш перемішують протягом 15хв при 0°C потім нагрівають до кімнатної температури. До одержаного розчину додають 3-хлор-4-фторанілін та перемішують при кімнатній температурі протягом однієї години. Одержаний оранжевий розчин розбавляють дихлорметаном і промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, потім насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фракцію сушать (сульфат натрію), фільтрують та випарюють. Препаративна обернено-фазна ВЕРХ дає цільову сполуку (30мг, 41%). ВЕРХ $R_t = 4,383\text{хв}$. (YMC S5 ODS $4,6 \times 50\text{мм}$, 10-90% водний метанол, градієнт 4хв., контроль на довжині хвилі 220нм). $\text{PX/MC } (M+H) = 492$

Розчин сполуки 134B (30мг, 0,06ммоль) в дихлорметані (3мл) при 0°C обробляють трифтороцтовою кислотою (0,3мл), яку додають по краплях. Реакційну суміш перемішують протягом двох годин, після чого розбавляють дихлорметаном і промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фракцію відокремлюють, сушать (сульфат натрію), фільтрують та випарюють. Сиру сполуку очищують радіальною

хроматографією (пластина 1мм, від 15% метанолу в дихлорметані до 30% метанолу в дихлорметані) з одержанням сполуки 134 (17мг, 67%). ВЕРХ Rt=2,83хв. (YMC S5 ODS 4,6×50мм, 10-90% водний метанол, градієнт 4хв., контроль на довжині хвилі 220нм). РХ/МС (М+Н)=392.

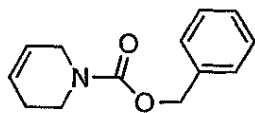
Приклад 135

4-Аміно-1-[[4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]-3-Р-піперидинол



135

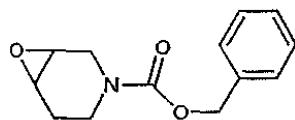
Сполука **135A**:



135A

До розчину 1,2,3,6-тетрагідропіридину (1,66г, 20,0ммоль) в сухому дихлорметані (10мл) додають триетиламін (3,35мл, 24,0ммоль), з наступним додаванням розчину N-(бензилоксикарбонілокси)сукциніміду (5,23г, 21,0ммоль) в сухому дихлорметані (10мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють дихлорметаном (50мл) і промивають 10% лимонною кислотою, насиченим розчином гідрокарбонату натрію, розсолем та сушать над безводним сульфатом натрію. Випарювання при зниженому тиску дає 4,34г сполуки 135A (100%) у вигляді масла. За даними аналітичної ВЕРХ час утримання =2,996хв. (колонка Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., здійснюють контроль на довжині хвилі 254нм). ¹Н-ЯМР (CDCl₃): 7,20-7,35 (м, 5H), 5,88 (шс, 1H), 5,60-5,78 (м, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,99 (т, J=2,64, 2H), 3,59 (т, J=5,69, 2H), 2,18 (м, 2H).

Сполука **135B**:

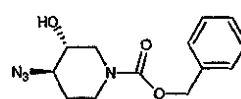


135B

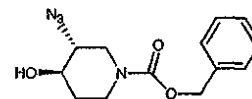
До розчину сполуки 135A (1,1г, 5,0ммоль) в сухому дихлорметані (10мл), охолодженого до 0°C, додають розчин 75% m-CPBA (1,38г, 6,0ммоль) в сухому дихлорметані (5мл). Реакційну суміш перемішують при 0°C, витримуючи при цій

температурі протягом 15хв, потім при кімнатній температурі протягом 3год. Реакційну суміш розбавляють дихлорметаном (20мл) і промивають насиченим розчином Na₂S₂O₃, насиченим розчином гідрокарбонату натрію, розсолем і сушать над безводним сульфатом натрію. Випарювання при зниженому тиску дає 1,14г (98%) сполуки 135B у вигляді масла. За даними аналітичної ВЕРХ час утримання =2,279хв. (колонка Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., здійснюють контроль на довжині хвилі 254нм). ¹Н-ЯМР (CDCl₃): 7,20-7,36 (м, 5H), 5,05 (с, 2H), 3,80-3,96 (м, 1H), 3,70 (м, 1H), 3,47 (м, 1H), 3,22 (шс, 1H), 3,07-3,20 (м, 2H), 2,00 (м, 1H), 1,87 (м, 1H).

Сполуки **135C** та **135D**:



135C



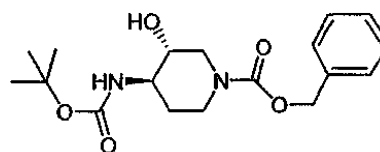
135D

До розчину сполуки 135B (233мг, 1,0ммоль) в сухому диметилформаміді (2мл) додають розчин азиду натрію (100мг, 1,5ммоль) в суміші ацетон/вода 2:1 (2мл). Реакційну суміш нагрівають до 80°C, витримуючи при цій температурі протягом ночі. Розчинники видаляють при зниженому тиску і залишок переносять в етилацетат (20мл), промивають водою, 10% розчином LiCl і розсолем та сушать над безводним Na₂SO₄. Випарювання при зниженому тиску дає масло. Флеш-хроматографія (суміш гексан/етилацетат від 8:2 до 7:3) на силікагелі дає 180мг сполуки 135C (елюється першою, основний ізомер) у вигляді масла та 98мг сполуки 135D (елюється останньою, міночний ізомер) у вигляді масла.

Сполука 135C: ¹Н-ЯМР (CDCl₃): 7,28-7,40 (м, 5H), 5,10 (с, 2H), 4,14 (дд, J₁=4,03, J₂=13,44, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,50 (м, 1H), 3,38 (м, 1H), 3,00 (м, 1H), 2,88 (м, 1H), 2,70 та 2,40 (частковий м, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,50 (м, 1H).

Сполука 135D: ¹Н-ЯМР (CDCl₃): 7,20-7,35 (м, 5H), 5,06 (с, 2H), 4,25 та 4,10 (частковий м, 1H), 3,99 (д, J=13,44, 1H), 3,50 (м, 1H), 3,22 (м, 1H), 2,85 (т, J=2,69, 1H), 2,73 (м, 1H), 2,40 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,45 (м, 1H).

Сполука **135E**:



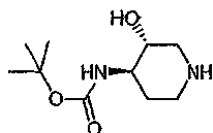
135E

До розчину сполуки 135C (180мг, 0,65ммоль) в тетрагідрофурани (5мл) додають воду (0,05мл) і трифенілфосфін (340мг, 1,3ммоль) та реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 6год. Після охолодження до кімнатної тем-

пературі до реакційної суміші додають етилацетат (20мл). Органічні фракції екстрагують 1,0н HCl (10мл×2) та об'єднані водні фракції знову промивають один раз етилацетатом (5мл). До водних фракцій додають 1,0н розчин натрію гідроксиду для доведення pH до 10,0 і суміш екстрагують етилацетатом (20мл×2). Об'єднані органічні фракції сушать над безводним сульфатом натрію. Випарювання при зниженому тиску дає 165мг проміжного аміну у вигляді безбарвного масла.

До розчину 165мг проміжного аміну в сухому дихлорметані (4мл) додають триетиламін (0,11мл, 0,78ммоль), з наступним додаванням Wos_2O (156мг, 0,72ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють дихлорметаном і промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію та сушать над безводним сульфатом натрію. Очищення флеш-хроматографією (суміш гексан/етилацетат від 9:1 до 8:2) на силікагелі дає 170мг сполуки 135E у вигляді білої твердої речовини. За даними аналітичної ВЕРХ час утримання =2,859хв. (колонка Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., здійснюють контроль на довжині хвилі 254нм) та PX/MC $M^+ + 1 = 351^+$. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 7,29-7,40 (м, 5H), 5,10 (с, 2H), 4,61 (шс, 1H), 4,32 (шс, 1H), 3,90-4,30 (м, 1H), 3,30-3,60 (м, 2H), 2,80 (м, 1H), 2,66 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,40 (м, 1H).

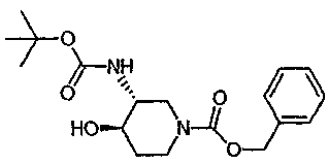
Сполука 135F:



135F

Розчин сполуки 135E (170мг) в 5мл метанолу, що містить 10мг $\text{Pd}(\text{OH})_2$ перемішують в атмосфері водню (балон) протягом ночі. Каталізатор видаляють фільтрацією і промивають метанолом. Об'єднані фільтрати випарюють при зниженому тиску з одержанням 138мг сполуки 135F у вигляді масла. За даними аналітичної ВЕРХ час утримання =1,270хв. (колонка Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та PX/MC $M^+ + 1 = 217^+$.

Сполука 135G:

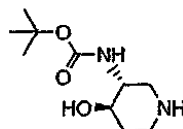


135G

Сполуку 135G одержують з сполуки 135D за методикою, подібною до описаної для сполуки

135E. За даними аналітичної ВЕРХ час утримання =2,849хв. (колонка Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., здійснюють контроль на довжині хвилі 254нм). ^1H -ЯМР (CDCl_3): 7,40-7,52 (м, 5H), 5,20 (с, 2H), 4,30 (м, 2H), 3,40 (м, 1H), 2,95 (м, 1H), 2,67 (м, 2H), 2,08 (м, 1H), 1,45-1,96 (м, 3H), 1,45 (с, 9H).

Сполука 135H:



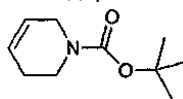
135H

Сполуку 135H одержують з сполуки 135G за методикою, подібною до описаної для сполуки 135F. За даними аналітичної ВЕРХ час утримання =1,380хв. (колонка Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм).

Сполуку 135 одержують за способом, подібним до Прикладу 1 з використанням сполуки 135F та 1E. Сполука 135 являє собою тверду речовину з часом утримання за даними аналітичної ВЕРХ=1,666хв. (колонка Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., здійснюють контроль на довжині хвилі 254нм) та PX/MC $M^+ + 1 = 391^+$. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 11,62 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,89 (дд, $J_1=2,60$, $J_2=6,61$, 1H), 7,48 (д, $J=2,60$, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,15 (т, $J=8,72$, 1H), 6,51 (д, $J=2,60$, 1H), 3,82 (AB, $J=13,60$, $\Delta\nu=26,94$, 2H), 3,33 (м, 1H), 3,25 (м, 1H), 3,08 (д, $J=12,09$, 1H), 2,57 (м, 1H), 2,22 (т, $J=12,03$, 1H), 2,05 (м, 1H), 1,97 (м, 1H), 1,43 (м, 1H).

Альтернативно, Сполука 135 може бути виготовлена як показано нижче.

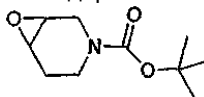
Одержання сполуки 135J:



135J

Сполуку 135J одержують у відповідності до опублікованої в літературі методики: Jacob Szmuszkowicz et al, 5 Heterocycles, 1994, 39 (1), 163-170.

Одержання сполуки 135K:

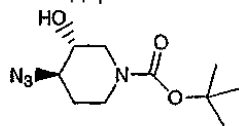


135K

Сполуку 135K одержують у відповідності до опублікованої в літературі методики: Jacob

Szmuszkowicz et al., Heterocycles, 1994, 39 (1), 163-170.

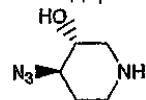
Одержання сполуки 135L:



135L

Сполуку 135L одержують з сполуки 135K за способом, подібним до одержання сполуки 1C. За даними аналітичної ВЕРХ час утримання =2,323хв. (колонка Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв, 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм). ¹H-ЯМР (CDCl₃): 4,11 (дд, J₁=3,09, J₂=13,29, 1H), 3,95 (м, 1H), 3,50 (м, 1H), 3,38 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 2,79 (дд, J₁=9,27, J₂=13,29, 1H), 2,45 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,55 (м, 1H), 1,46 (с, 9H).

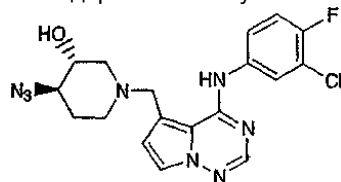
Одержання сполуки 135M:



135M

До розчину сполуки 135L (0,6г, 2,48ммоль) в сухому дихлорметані, охолодженого до 0°C, додають трифтороцтову кислоту (5мл). Реакційну суміш перемішують при 0°C, витримуючи при цій температурі протягом 15хв., потім нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом 3год. Розчинник і трифтороцтову кислоту видаляють при зниженому тиску і залишок переносять в дихлорметан (20мл). Органічну фракцію промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водну фракцію перенасичують твердим хлоридом натрію і знову екстрагують етилацетатом (15мл×10). Об'єднані органічні екстракти сушать над безводним сульфатом натрію. Випарювання під вакуумом дає 350мг сполуки 135M у вигляді масла. ¹H-ЯМР (CDCl₃+CD₃OD): 3,55 (м, 1H), 3,43 (м, 1H), 3,18(дд, J₁=3,95, J₂=12,63, 1H), 3,07 (дт, J₁=12,90, J₂=4,78, 1 H), 2,74 (м, 1H), 2,63 (дд, J₁=8,28, J₂=12,58, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,57 (м, 1H).

Одержання сполуки 135N:



135N

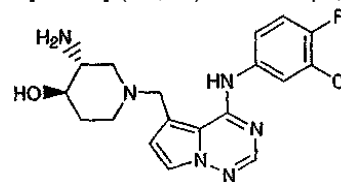
Сполуку 135N одержують за способом, подібним до одержання сполуки 1F (з використанням Другого способу) у Прикладі 1, починаючи із сполуки 135M та 1E з Прикладу 1. Сполука 135N являє собою тверду речовину і за даними аналітичної ВЕРХ має час утримання =2,099хв. (колонка

Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., здійснюють контроль на довжині хвилі 254нм) та РХ/МС М⁺+1=417⁺.

До розчину одержаної, як описано вище, сполуки 135N (0,5ммоль) в суміші тетрагідрофурану (5мл) і води (0,05мл) додають трифенілфосфін (262мг, 1,0ммоль). Реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 8год. Після охолодження до кімнатної температури розчинник випарюють при зниженому тиску і залишок безпосередньо очищують флеш-хроматографією (дихлорметан/метанол/амонію гідроксид: 95:5:0,5) на силікагелі з одержанням 166мг сполуки 135 у вигляді твердої речовини.

Приклад 136

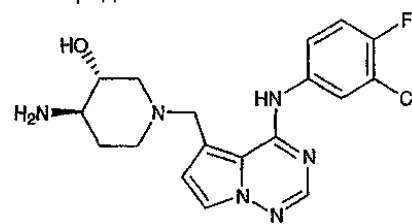
3-Аміно-1-[[4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]-(3R,4R)-rel-4-піперидинол



Сполуку 136 одержують за способом, подібним до Прикладу 1, з використанням сполуки 135N та 1E. Сполука 136 являє собою тверду речовину, з часом утримання за даними аналітичної ВЕРХ=1,953хв. (колонка Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., здійснюють контроль на довжині хвилі 254нм) та РХ/МС М⁺+1=391⁺.

Приклад 137

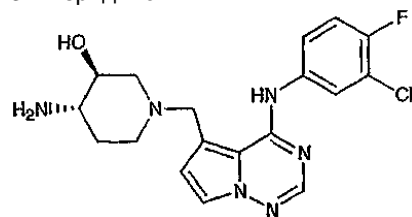
4-Аміно-1-[[4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]-(3R,4R)-(+)-rel-3-піперидинол



та

Приклад 138

4-Аміно-1-[[4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]-(3R,4R)-(-)-rel-3-піперидинол

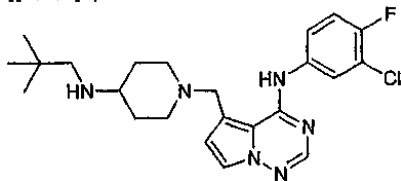


Рацемічну сполуку 135 розділяють з використанням нормально-фазної хіральної препаративної ВЕРХ (Chiralpak AD) з використанням суміші гексан/ізопропіловий спирт/діетиламін (80:20:0,05) як рухомої фази. Сполуку 137 (Енантіомер А) і

сполуку 138 (Енантіомер В) одержують як окремі енантіомери з енантіомерним надлишком >99%.

Приклад 139

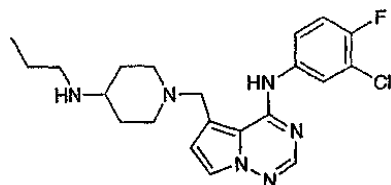
N-(3-Хлор-4-фторфеніл)-5-[[4-[(2,2-диметилпропіл)аміно]-1-піперидиніл]метил]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін



До розчину сполуки з Прикладу 1 (19мг, 0,05ммоль) в дихлорметані (1мл) додають льодяну оцтову кислоту (0,05мл) з наступним додаванням 3,3-диметилбутиральдепду (0,008мл, 0,073ммоль) та триацетоксиборгідриду натрію (25мг, 0,12ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30год. Реакційну суміш розбавляють дихлорметаном, промивають водою, насиченим розчином гідрокарбонату натрію, розсолем та сушать над безводним сульфатом натрію. Випарювання під вакуумом з наступною флеш-хроматографією (суміш дихлорметан/метанол/амонію гідроксид від 98:2:0,2 до 98:5:0,5) на силікагелі дає сполуку 139 у вигляді масла. За даними аналітичної ВЕРХ час утримання =1,976хв. (колонка Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., здійснюють контроль на довжині хвилі 254нм) та РХ/МС $M^+ + 1 = 445^+$.

Приклад 140

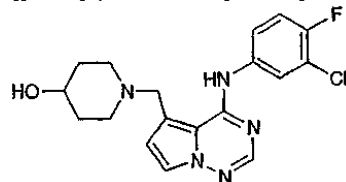
N-(3-Хлор-4-фторфеніл)-5-[[4-(пропіламіно)-1-піперидиніл]метил]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін



Сполуку 140 одержують за способом, подібним до одержання сполуки 139, із сполуки 1. Сполука 140 являє собою тверду речовину і за даними аналітичної ВЕРХ має час утримання =1,689хв. (колонка Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., здійснюють контроль на довжині хвилі 254нм) та РХ/МС $M^+ + 1 = 417^+$.

Приклад 141

1-[[4-[(3-Хлор-4-фторфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]-4-піперидинол

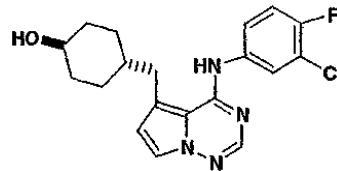


Сполуку 141 одержують за способом, подібним до одержання сполуки 1, з сполуки 1Е за Прикладом 1. Сполука 141 являє собою тверду речо-

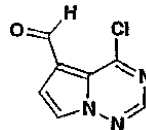
вину і за даними аналітичної ВЕРХ має час утримання =1,803хв. (колонка Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., здійснюють контроль на довжині хвилі 254нм) та РХ/МС $M^+ + 1 = 376^+$.

Приклад 142

транс-4-[4-(3-Хлор-4-фтор-феніламіно)-пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ілметил]-циклогексанол



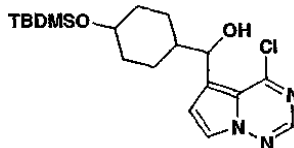
А. Одержання 4-хлор-пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбальдегіду



Розчин

4-хлор-5-метил-пірол[2,1-f][1,2,4]триазину (1,68г, 10ммоль) в тетрагидрометані обрізують азотом протягом 20хв. і потім додають NBS (3,74г, 21ммоль) з наступним додаванням бензоїлпероксиду (242мг, 1ммоль). Реакційну суміш вміщують на масляну баню з температурою 100°C і кип'ячать із зворотним холодильником протягом 3год. Після охолодження до кімнатної температури одержану суміш фільтрують та розчинник видаляють. Залишок суспендують в метанолі (100мл) і додають твердий натрію гідрокарбонат (5г). Реакційну суміш енергійно перемішують протягом 1год., фільтрують, і розчинник видаляють. Залишкове масло ресуспендують в дихлорметані, фільтрують та випарюють з одержанням сирого диметилацеталу, який обробляють сумішшю дихлорметану (20мл)/води (20мл)/трифтороцтової кислоти (1мл). Після енергійного перемішування протягом 1,5год. одержану суміш нейтралізують насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію та екстрагують ДХМ. Об'єднані екстракти сушать (натрію сульфат), випарюють та хроматографують (колонка 3×15см з силікагелем, елюент дихлорметан) з одержанням названої в заголовку сполуки (1,02г, 56%) у вигляді твердої речовини. МС: 182 ($M+H$)⁺. Час утримання ВЕРХ: 0,79хв. (колонка Xterra 3,0×50мм S7, градієнт 2хв., 5мл/хв.).

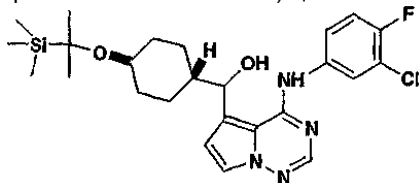
В. Одержання [4-(трет-бутил-диметил-силанілокси)-циклогексил]-(4-хлор-пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-метанолу



Розчин броміду транс-4-трет-бутилдиметилсилілокси-циклогексилмагнію (Bioorg. and Med. Chem., 1996, 6, 201) в тетрагідрофурані (4екв.) повільно додають до охолодженого льодом розчину 4-хлор-пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-карбальдегіду (1,05г, 5,8ммоль) в

тетрагідрофурані (15мл). Після проходження 1год. додають насичений водний розчин амонію хлориду (15мл) і водну фракцію екстрагують сумішшю етилацетат/гексан (1:1) (50мл×2). Об'єднані органічні екстракти сушать над сульфатом натрію та випарюють під вакуумом. Сирий матеріал очищують за допомогою радіальної хроматографії (пластина силікагелю 4мм, елюація з градієнтом від 0 до 15% етилацетату в дихлорметані) з одержанням названої в заголовку сполуки: 189мг цис-ізомеру, 496мг транс-ізомеру та 415мг суміші (загальний вихід 48%, співвідношення цис.транс приблизно 1:4). Цис-ізомер: МС: 396 (M+H)⁺; час утримання ВЕРХ: 2,10хв. (колонка Xterra 3,0×50мм S7, градієнт 2хв., 5мл/хв.). Транс-ізомер: МС: 396 (M+H)⁺; час утримання ВЕРХ: 2,08хв. (колонка Xterra 3,0×50мм S7, градієнт 2хв., 5мл/хв.).

С. Одержання [4-(3-хлор-4-фтор-феніламіно)-пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]-[4-(1-метил-1-триметилсиланіл-етокси)-циклогексил]-метанолу



Суміш транс-[4-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-циклогексил]-(4-хлор-пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-метанолу (840мг, 2,13ммоль), 3-хлор-4-фтор-феніламіну (309мг, 2,13ммоль) і гідрокарбонату натрію (536мг, 6,39ммоль) в CH₃CN (10мл) нагрівають до 70°C, витримуючи при цій температурі протягом ночі. Розчинник видаляють і залишок суспендують в дихлорметані, промивають водою, та сушать над сульфатом натрію. Видалення розчинника з наступною радіальною хроматографією (пластина силікагелю 4мм, елюація з градієнтом від 0 до 2% NH₃ в метанолі [2н] в дихлорметані) дає названу сполуку (612мг, 57%) у вигляді твердої речовини. МС: 506 (M+H)⁺. Час утримання ВЕРХ: 2,29хв. (колонка Xterra 3,0×50мм S7, градієнт 2хв., 5мл/хв.).

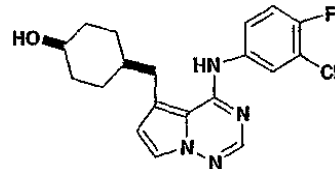
Д. Одержання транс-4-[4-(3-хлор-4-фтор-феніламіно)]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ілметил]-циклогексанолу

Суміш [4-(3-хлор-4-фтор-феніламіно)-пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]-[4-(1-метил-1-триметилсиланіл-етокси)-циклогексил]-метанолу (448мг, 0,887ммоль) і триетилсилану (1,03г, 8,87ммоль) в трифтороцтовій кислоті (8мл) в атмосфері азоту в колбі для обробки під тиском нагрівають до 75°C, витримуючи при цій температурі протягом ночі. Розчинники видаляють, залишок розчиняють в метанолі (10мл) і додають твердий гідрокарбонат натрію (2,0г). Після енергійного перемішування протягом 1год. розчинник видаляють і залишок розподіляють між дихлорметаном (200мл) та водою (50мл). Органічну фракцію відокремлюють, сушать над натрію сульфатом і розчинник видаляють. Очищення за допомогою радіальної хроматографії (пластина силікагелю 2мм, елюація з градієнтом від 0 до 4% NH₃ в метанолі (2н) в дихлорметані) дає названу сполуку (209мг, 63%) у вигляді твердої речовини. МС: 375 (M+H)⁺.

Час утримання ВЕРХ: 1,49хв. (колонка Xterra 3,0×50мм S7, градієнт 2хв., 5мл/хв.).

Приклад 143

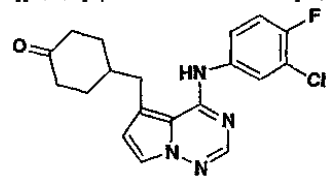
цис-4-[4-(3-Хлор-4-фтор-феніламіно)-пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ілметил]-циклогексанол



Подібним чином названу сполуку одержують з цис-[4-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-циклогексил]-(4-хлор-пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-метанол: 375 (M+H)⁺. Час утримання ВЕРХ: 1,56хв. (колонка Xterra 3,0×50мм S7, градієнт 2хв., 5мл/хв.).

Приклад 144

4-[4-(3-Хлор-4-фтор-феніламіно)-пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ілметил]-циклогексанон

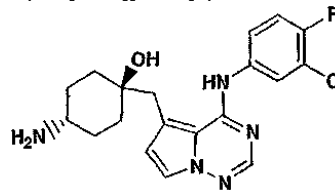


Розчин

цис-[4-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-циклогексил]-(4-хлор-пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-метанолу (53мг, 0,14ммоль), 4-метилморфоліну N-оксиду (25мг, 0,21ммоль), ТРАР (5мг, 0,1екв.) і подрібнені на порошок молекулярні сита 4А (100мг) в дихлорметані (3мл) в атмосфері азоту перемішують при кімнатній температурі. Після проходження 5год. одержану суміш фільтрують і розчинник видаляють. Радіальна хроматографія (пластина силікагелю 1мм, елюація з градієнтом від 0 до 5% NH₃ в метанолі [2н] в дихлорметані) дає названу сполуку (25мг, 47%) у вигляді твердої речовини. МС: 373 (M+H)⁺. Час утримання ВЕРХ: 1,50хв. (колонка Xterra 3,0×50мм S7, градієнт 2хв., 5мл/хв.).

Приклад 145

4-Аміно-1-[4-(3-хлор-4-фтор-феніламіно)-пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ілметил]-циклогексанол

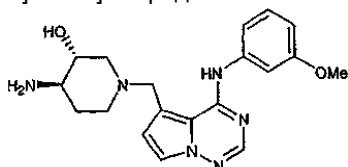


До розчину 4-[4-(3-хлор-4-фтор-феніламіно)-пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ілметил]-4-гідроксициклогексанону (24мг, 0,06ммоль) в сухому метанолі (0,5мл) додають подрібнені на порошок молекулярні сита 3А (24мг), (10екв.) NH₄OAc (48мг, 0,06ммоль), та NaCNBH₃ (4мг, 0,06ммоль); реакційну суміш перемішують в атмосфері азоту протягом 12год. Реакційну суміш фільтрують та додають 15% розчин NaOH. Після проходження 10хв. суміш розбавляють ДХМ (50мл) і промивають водою. Органічну фракцію сушать (натрію сульфат) і розчинник видаляють. Матеріал очищують та розділяють препаративною ВЕРХ з одержанням назва-

ної в заголовку сполуки (3,5мг, 15%) та цис-ізомеру (7,9мг, 32%). Названа в заголовку сполука. МС: 390 (M+H)⁺. Час утримання ВЕРХ: 2,070хв. (колонка Xterra 4,6×50мм S5, градієнт 3хв., 4мл/хв.). цис-Ізомер. МС: 390 (M+H)⁺. Час утримання ВЕРХ: 2,190хв. (колонка Xterra 4,6×50мм S5, градієнт 3хв., 4мл/хв.).

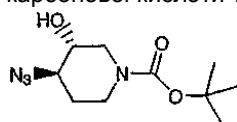
Приклад 146

(3R,4R)-4-Аміно-1-[[4-[(3-метоксибеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]піперидин-3-ол



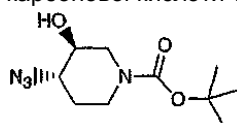
Одержання Сполук 146А та 146В:

(3R,4R)-4-Азидо-3-гідрокси-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (146А):



146А

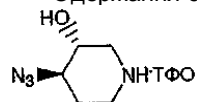
(3S,4S)-4-Азидо-3-гідрокси-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (146В):



146В

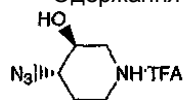
Сполуки 146А та 146В одержують із сполуки 135L шляхом оптичного розрізнення з використанням нормально-фазної хіральної препаративної ВЕРХ (Chiralpak AD) та суміші метанол/етанол (50:50) як рухомої фази. Сполуку 146А (елюється першою) і сполуку 146В (елюється другою) одержують як окремі енантіомери з енантімерним надлишком >99%. Абсолютну стереохімію сполуки 146А (3R,4R) визначають шляхом рентгеноструктурного аналізу.

Одержання сполуки 146С:



До розчину сполуки 146А (1,76г, 7,26ммоль) в сухому дихлорметані (15мл), охолодженого до 0°C, додають трифтороцтову кислоту (10мл). Реакційну суміш перемішують при 0°C, витримуючи при цій температурі протягом 15хв, потім нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом 3год. Розчинник і трифтороцтову кислоту видаляють при зниженому тиску і залишок випарюють кілька разів азеотропною перегонкою з дихлорметаном з одержанням сполуки 146С у вигляді солі трифтороцтової кислоти.

Одержання сполуки 146D:

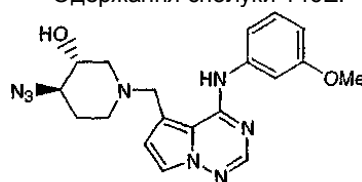


146D

TFA=ТФО

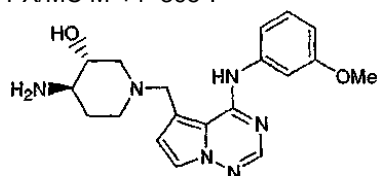
Сполуку 146D одержують у вигляді солі трифтороцтової кислоти за способом, подібним до одержання сполуки 146С, з використанням сполуки 146В.

Одержання сполуки 146Е:



146Е

Сполуку 146Е одержують за способом, подібним до Прикладу 105 (з використанням Першого способу) замість сполуки 146С для піперидин-4-іл-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру. Сполука 146Е являє собою тверду речовину і за даними аналітичної ВЕРХ має час утримання =2,019хв. (колонка Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., здійснюють контроль на довжині хвилі 254нм) та РХ/МС М⁺+1=395⁺.

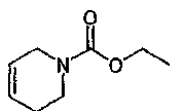


146

Сполуку 146 одержують з сполуки 146Е за способом, подібним до одержання сполуки 135. Сполука 146 являє собою тверду речовину, за даними аналітичної ВЕРХ час утримання =1,213хв. (колонка Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., здійснюють контроль на довжині хвилі 254нм) та РХ/МС М⁺+1=369⁺. Енантімерний надлишок (ee) сполуки 146 становить >99% (Chiralpak AD, 250×4,6мм 10мкм, суміш етанол/метанол/діетиламін 50:50:0,1).

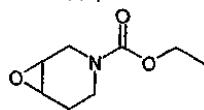
Альтернативний спосіб одержання сполуки 146.

Одержання сполуки 146F.

**146F**

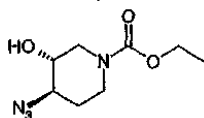
До розчину 1-метил-1,2,3,6-тетрагідропіперидину гідрохлориду (227г) в 570мл води додають твердий калію карбонат (235г) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв. Суміш екстрагують толуолом (500мл×3) і об'єднані екстракти сушать над безводним магнію сульфатом. Фільтрують для видалення магнію сульфату і фільтрат вміщують до трьохгорлої колби RB місткістю 3л. До фільтрату додають карбонат калію (22,7г) і суміш обережно кип'ятять із зворотним холодильником (баня з температурою 110°C). Повільно додають етилхлорформіат (318мл) протягом 2,5год. через додаткову лійку (реакція є вкрай екзотермічною тому нагально рекомендується повільне додавання при перемішуванні за допомогою магнітної мішалки). Після закінчення додавання суміш кип'ятять із зворотним холодильником ще протягом 2,0год. та охолоджують до кімнатної температури. Реакційну суміш промивають водою, розсолем і сушать над безводним сульфатом магнію. Фільтрація і випарювання під вакуумом дають 188,6г (72%) сполуки 146F у вигляді масла. ¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃):

Одержання сполуки 146G (рацемат):

**146G**

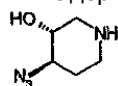
До розчину сполуки 146F (178,2г, 1,15моль) в 2л сухого дихлорметану при 0°C маленькими порціями додають твердий m-CPBA (386г, 1,72моль, 77% макс). Реакційну суміш перемішують протягом 1,0год. при 0°C і потім протягом ночі при кімнатній температурі. Залишок видаляють фільтрацією і розетку фільтра промивають дихлорметаном. Об'єднані фільтрат і змиви промивають 20% Na₂S₂O₃ (3л×3), насиченим розчином натрію гідрокарбонату (3л×3) та сушать над безводним сульфатом натрію. Фільтрація з наступним випарюванням під вакуумом дає 170г сполуки 146G у вигляді масла. Одержаний матеріал застосовують безпосередньо на наступній стадії реакції без подальшого очищення.

Одержання сполуки 146H (хіральна):

**146H**

Суміш сполуки 146G (140г, 0,818моль), NaN₃ (68,9г, 1,06моль) та NH₄Cl (56,7г, 1,06моль) в етанолі (600мл) і воді (150мл) нагрівають до 70°C, витримуючи при цій температурі протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури тверду речовину видаляють фільтрацією і промивають етанолом. Об'єднані фільтрати випарюють під вакуумом до невеликого об'єму (приблизно 80мл), потім розбавляють водою (500мл) та екстрагують етилацетатом (500мл×4). Об'єднані екстракти сушать над безводним сульфатом натрію. Фільтрація з наступним випарюванням під вакуумом та очищенням флеш-хроматографією (суміш гексан/етилацетат від 7:3 до 6:4) на силікагелі дає сполуку 146G у вигляді наступних фракцій: 80,7г першої фракції (AP: >98%), 22,7г другої фракції (AP: 92-95%) та 15,8г третьої фракції (AP: <60%) у вигляді масла. Одержаний матеріал застосовують безпосередньо на наступній стадії реакції без подальшого очищення. Першу і другу фракції об'єднують та піддають оптичному розрізненню з використанням хіральної препаративної ВЕРХ за наступних умов: колонка Chiralpak AD, елюють сумішшю метанол/етанол (1:1) Пік, що елюється першим, (Rt=5,605хв.) збирають з одержанням 47,52г сполуки 146H, з енантіомерним надлишком >99%.

Одержання сполуки 146I (хіральна):

**146I**

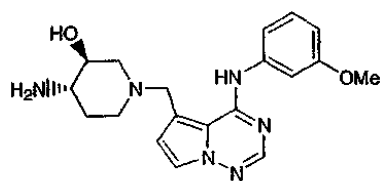
До розчину сполуки 146H (36,42г, 0,17моль) в 480мл етанолу додають розчин КОН (112г, 1,7моль, 85%) в 240мл води. Суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 9,0год. і прогрес реакції контролюють за допомогою ТШХ. При охолодженні до кімнатної температури, суміш випарюють під вакуумом з одержанням пасти. Додають твердий хлорид натрію і суміш екстрагують етилацетатом (500мл×3). Об'єднані органічні фракції сушать над безводним сульфатом натрію. Фільтрація з наступним видаленням розчинника при зниженому тиску дає 23г (77%) сирової сполуки 146I у вигляді твердої речовини. Розтирання з ефіром (250мл) дає 18,53г сполуки 146I у вигляді твердої речовини (AP: 99%). Маточник випарюють під вакуумом, додають твердий хлорид натрію та екстрагують додатковою кількістю етилацетату (250мл×4) з одержанням ще 4,2г сирової сполуки 146I (AP: <85%).

Сполуку 146 одержують із сполуки 146I за методикою, яку використовували для одержання сполуки 146E.

Приклад 147

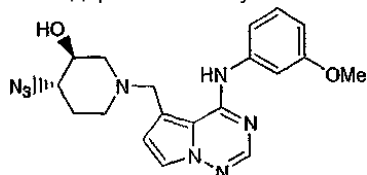
(3S,4S)-4-Аміно-1-[[4-[(3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]-3-піперидин-3-ол

75



147

Одержання сполуки 147A:



147A

Сполуку 147A одержують за способом, подібним до Прикладу 105 (з використанням Першого способу), замість сполуки 130D, для піперидин-4-іл-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру. Сполуку 147A являє собою тверду речовину, за даними аналітичної ВЕРХ час утримання =?хв. (колонка Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., здійснюють контроль на довжині хвилі 254нм) та РХ/МС $M^+ + 1 = 395^+$.

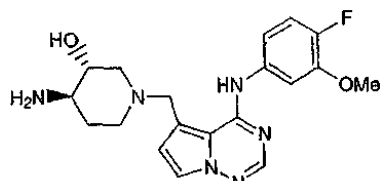
Сполуку 147 одержують з сполуки 147A за способом, подібним до одержання сполуки 135. Сполуку 147 являє собою тверду речовину з часом утримання за даними аналітичної ВЕРХ=1,213хв. (колонка Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., здійснюють контроль на довжині хвилі 254нм) та РХ/МС $M^+ + 1 = 369^+$. Енантімерний надлишок (ee) сполуки 147 становить >99% (Chiralpak AD, 250×4,6мм 10мкм, суміш етанол/метанол/діетиламін 50:50:0,1).

Приклад 148

(3R,4R)-4-Аміно-1-[[4-[(3-метокси-4-фторфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]піперидин-3-ол

89038

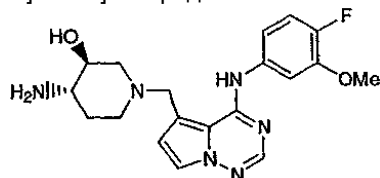
76



Сполуку 148 одержують з сполуки 146С за способом, подібним до одержання сполуки 135. Сполуку 148 являє собою тверду речовину, з часом утримання за даними аналітичної ВЕРХ=1,187хв. (колонка Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., здійснюють контроль на довжині хвилі 254нм) та РХ/МС $M^+ + 1 = 387^+$. Енантімерний надлишок (ee) сполуки 148 становить >99%. (Chiralpak AD, 250×4,6мм 10мкм, суміш етанол/метанол/діетиламін 50:50:0,1).

Приклад 149

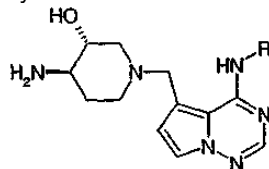
(3S,4S)-4-Аміно-1-[[4-[(3-метокси-4-фторфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]метил]піперидин-3-ол

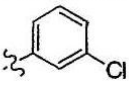
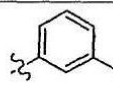

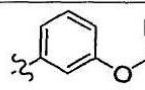
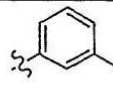
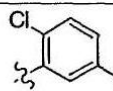
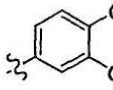
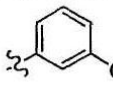
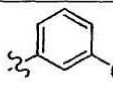





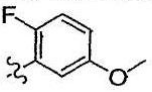
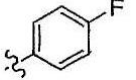
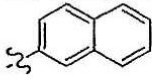
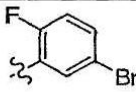
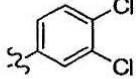
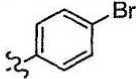
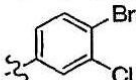
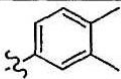
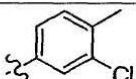
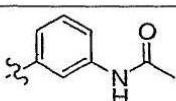
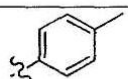
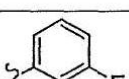
Сполуку 149 одержують з сполуки 146D за способом, подібним до одержання сполуки 135. Сполуку 149 являє собою тверду речовину з часом утримання за даними аналітичної ВЕРХ=1,187хв. (колонка Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., здійснюють контроль на довжині хвилі 254нм) та РХ/МС $M^+ + 1 = 387^+$. Енантімерний надлишок (ee) сполуки 149 становить >99% (Chiralpak AD, 250×4,6мм 10мкм, суміш етанол/метанол/діетиламін 50:50:0,1).

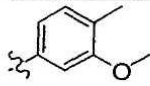
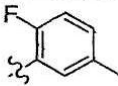
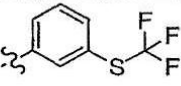
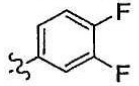
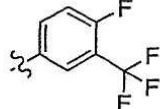
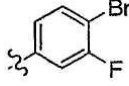
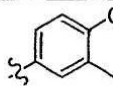
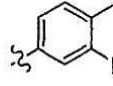
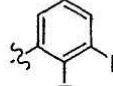
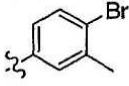
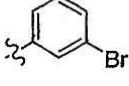
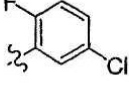
Приклади 150-200


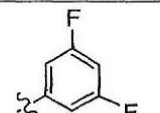
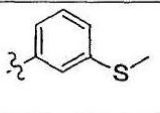
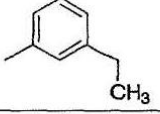
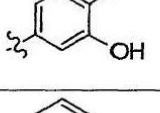
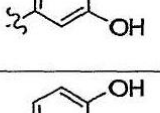
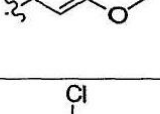
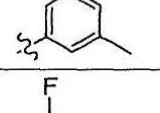
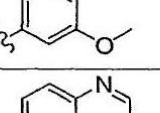
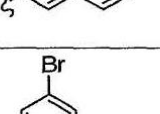
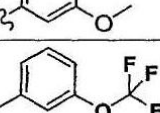
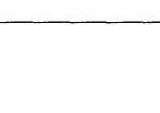
Сполуки 150-200 (з приміткою ВЕРХ (b)) одержують з сполуки 1461 подібно до одержання сполуки 146.



Приклад №	R	Назва сполуки	[M+H]	ВЕРХ (час утримання, хв)
150		(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-хлорфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}метил)піперидин-3-ол	373	1,508
151		3-[(5-{[(3R,4R)-4-Аміно-3-гидроксипіперидин-1-іл]метил}пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)аміно]бензонітрil	364	1,348
152		(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(4-фтор-3-метил-феніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}-метил)піперидин-3-ол	371	1,542
153		(3R,4R)-4-Аміно-1-({3-(дифторметокси)-феніл}аміно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-метил]піперидин-3-ол	405	1,610
154		(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-(3-етинілфеніл)-аміно}пірол[2,1-f][1,2,4]-триазин-5-іл)-метил]піперидин-3-ол	363	1,730
155		(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(2-хлор-5-метокси-феніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}-метил)піперидин-3-ол	403	1,300
156		(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(4-хлор-3-метокси-феніл)аміно-3-пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}-метил)піперидин-3-ол	403	1,620
157		(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-етоксифеніл)-аміно]-пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}-метил)піперидин-3-ол	383	1,540
158		(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-ізопропоксифеніл)-аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}метил)-піперидин-3-ол	397	1,820
159		(3R,4R)-4-Аміно-1-[(4-{3-(трифторметил)-феніл}аміно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-метил]піперидин-3-ол	407	1,110 ^b
160		(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-метилфеніл)-аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}-метил)піперидин-3-ол	353	1,410

161		(3R,4R)-4-Аміно-1-[(4-анілін-пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-метил]піперидин-3-ол	339	0,580 ^b
162		(3R,4R)-4-Аміно-1-[(4-[(2-фтор-5-метокси-феніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-метил]піперидин-3-ол	387	1,283
163		(3R,4R)-4-Аміно-1-[(4-[(4-фторфеніл)-аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-метил]піперидин-3-ол	357	0,820 ^a
164		(3R,4R)-4-Аміно-1-[(4-(2-нафтиламіно)-пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]-піперидин-3-ол	389	1,130 ^a
165		(3R,4R)-4-Аміно-1-[(4-[(5-бром-2-фтор-феніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-метил]піперидин-3-ол	435	2,100
166		(3R,4R)-4-Аміно-1-[(4-[(3,4-дихлорфеніл)-аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-метил]піперидин-3-ол	407	1,260 ^a
167		(3R,4R)-4-Аміно-1-[(4-[(4-бромфеніл)-аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-метил]піперидин-3-ол	419	1,310 ^a
168		(3R,4R)-4-Аміно-1-[(4-[(4-бром-3-хлор-феніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-метил]піперидин-3-ол	453	1,670 ^a
169		(3R,4R)-4-Аміно-1-[(4-[(3,4-диметилфеніл)-аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-метил]піперидин-3-ол	367	1,200 ^a
170		(3R,4R)-4-Аміно-1-[(4-[(3-хлор-4-метил-феніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-метил]піперидин-3-ол	387	1,460 ^a
171		N-{3-[(5-[(3R,4R)-4-Аміно-3-гідрокси-піперидин-1-іл]метил]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)аміно]-феніл}ацетамід	396	0,900 ^a
172		(3R,4R)-4-Аміно-1-[(4-[(4-метилфеніл)-аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-метил]піперидин-3-ол	353	1,040 ^a
173		(3R,4R)-4-Аміно-1-[(4-[(3-фторфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]-піперидин-3-ол	357	0,870 ^a

174		(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-метокси-4-метил-феніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}метил)піперидин-3-ол	383	1,160 ^a
175		(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(2-фтор-5-метил-феніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}метил)піперидин-3-ол	371	1,120 ^a
176		(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-[(трифторметил)-тіо]феніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}метил)піперидин-3-ол	439	1,770 ^a
177		(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3,4-дифторфеніл)-аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл-метил)-піперидин-3-ол	375	1,080 ^a
178		(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(4-фтор-3-(трифтор-метил)феніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]-триазин-5-іл}метил)піперидин-3-ол	425	1,230 ^a
179		(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(4-бром-3-фтор-феніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}-метил)піперидин-3-ол	435	1,480 ^a
180		(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(4-хлор-3-метил-феніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}-метил)піперидин-3-ол	387	1,430 ^a
181		(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-фтор-4-метил-феніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}-метил)піперидин-3-ол	371	1,240 ^a
182		(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(2,3-дифторфеніл)-аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}-метил)-піперидин-3-ол	375	0,880 ^a
183		(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(4-бром-3-метил-феніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}-метил)піперидин-3-ол	431	1,520 ^a
184		(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-бромфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]-триазин-5-іл}метил)-піперидин-3-ол	419	1,260 ^a
185		(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(5-хлор-2-фтор-феніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}-метил)піперидин-3-ол	391	1,060 ^a

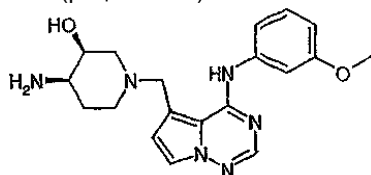
186		(3R,4R)-4-Аміно-1-[(4-{[2-фтор-5-(трифторметил)феніл]аміно}пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]піперидин-3-ол	425	1,200 ^a
187		(3R,4R)-4-Аміно-1-[(4-{(3,5-дифторфеніл)-аміно}пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-метил]-піперидин-3-ол	375	1,120 ^a
188		(3R,4R)-4-Аміно-1-[(4-{[3-(метилтіо)феніл]аміно}пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-метил]піперидин-3-ол	385	1,200 ^a
189		(3R,4R)-4-Аміно-1-[(4-{(3-етилфеніл)аміно}пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]піперидин-3-ол	367	1,870 ^a
190		(3R,4R)-4-Аміно-1-[(4-{(4-фтор-3-гідрокси-феніл)аміно}пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-метил]піперидин-3-ол	373	0,876
191		(3R,4R)-4-Аміно-1-[(4-{(3-гідроксифеніл)-аміно}пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]піперидин-3-ол	355	0,915
192		(3R,4R)-4-Аміно-1-[(4-{(4-гідрокси-3-метокси-феніл)аміно}пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-метил]піперидин-3-ол	385	0,850
193		(3R,4R)-4-Аміно-1-[(4-{(3-хлор-5-метил-феніл)аміно}пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-метил]піперидин-3-ол	387	1,717
194		(3R,4R)-4-Аміно-1-[(4-{(3-фтор-5-метокси-феніл)аміно}пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-метил]піперидин-3-ол	387	1,346
195		(3R,4R)-4-Аміно-1-[(4-{(хінолін-6-іламіно)-пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил]піперидин-3-ол	390	0,870
196		(3R,4R)-4-Аміно-1-[(4-{(3-бром-5-метокси-феніл)аміно}пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-метил]піперидин-3-ол	447	1,709
197		(3R,4R)-4-Аміно-1-[(4-{[3-(трифторметокси)-феніл]аміно}пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-метил] піперидин-3-ол	423	1,200 ^b

198		(3R,4R)-4-Аміно-1-([4-(1,3-бензотіазол-6-іл-аміно)пірол[2,1-ф][1,2,4]тріазин-5-іл]метил)піперидин-3-ол	396	0,840 ^a
199		{3-[(5-[(3R,4R)-4-Аміно-3-гідроксіпіперидин-1-іл]метил)пірол[2,1-ф][1,2,4]тріазин-4-іл]аміно}феніл]ацетонітрил	378	0,790 ^a
200		(3R,4R)-4-Аміно-1-([4-{[3-(1,3-оксазол-5-іл)-феніл]аміно}пірол[2,1-ф][1,2,4]тріазин-5-іл]-метил)піперидин-3-ол	406	0,910 ^a

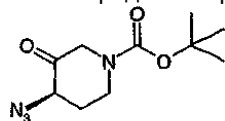
^aЧас градієнту для ВЕРХ 2хв. ^bЧас градієнту для ВЕРХ 2хв. (колонка Phenom-prime S5 C18 4,6×30мм).

Приклад 201

(3R,4R)-4-Аміно-1-([4-[(3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-ф][1,2,4]тріазин-5-іл]метил)піперидин-3-ол (рацемічний)



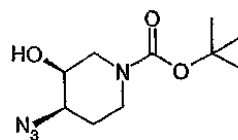
201A. Одержання (±)-трет-бутил 4-азидо-3-оксопіперидин-1-карбоксилату



201A

Безводний ДМСО (0,28мл, 3,79ммоль) додають при перемішуванні до розчину оксалілхлориду (0,172мл, 1,96ммоль) в 6мл сухого дихлорметану при -78°C в атмосфері аргону. Після проходження 10хв., додають по краплях розчин сполуки 135L (396мг, 1,63ммоль) в 4,5мл сухого дихлорметану, і реакційну суміш перемішують при -78°C, витримуючи при цій температурі протягом 30хв. Додають триетиламін (1,38мл, 10,0ммоль) і реакційній суміші дозволяють нагрітися до кімнатної температури. Додають 2,0мл буферного розчину з рН7,0 і суміш екстрагують дихлорметаном (3х). Об'єднані органічні фракції промивають розсолем та сушать над безводним сульфатом натрію. Випарювання під вакуумом дає сиру сполуку 201A у вигляді масла, яке негайно використовують на наступній стадії реакції. ¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃): 4,30 (д, J=17,84, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,90-4,00 (м, 1H), 3,45 (м, 1H), 2,85 (м, 1H), 2,33 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 147 (с, 9H).

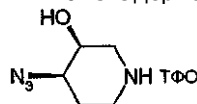
201B. Одержання (±)-трет-бутил 4-азидо-3-гідроксіпіперидин-1-карбоксилату



201B

До розчину одержаної, як описано вище, сполуки 201A в сухому тетрагідрофурани (2мл), охолодженого до -78°C, додають L-Селектрид (L-Selectride) (1,0М в тетрагідрофурани, 0,98мл, 0,98ммоль). Суміш перемішують при -78°C, витримуючи при цій температурі протягом 2,0год. Додають насичений розчин хлориду амонію (2мл) і реакційній суміші дозволяють нагрітися до кімнатної температури. Суміш розбавляють водою та екстрагують етилацетатом (3х). Об'єднані органічні фракції промивають один раз розсолем та сушать над безводним сульфатом натрію. Випарювання під вакуумом з наступною флеш-хроматографією (суміш гексан/етилацетат 4:1) на силікагелі дає 44мг сполуки 201B у вигляді масла. ¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃): 3,84 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,58 (м, 2H), 3,40 (м, 1H), 3,30 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,73 (м, 1H), 1,46 (с, 9H).

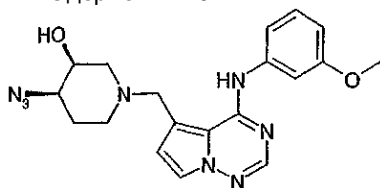
201C Одержання (±)-4-азидопіперидин-3-олу



201C

Сполуку 201B (44мг, 0,18ммоль) обробляють сумішшю дихлорметану і трифтороцтової кислоти (1:1,2мл) протягом 30хв. Леткі речовини видаляють при зниженому тиску і залишок тричі випарюють азеотропною перегонкою з сумішшю гептан/дихлорметан з одержанням солі трифтороцтової кислоти сполуки 201C, яку негайно використовують в наступній реакції без стадії подальшого очищення.

Одержання 201D:



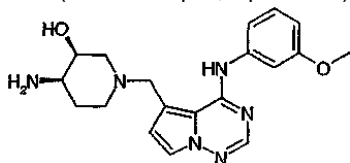
201D

Сполуку 201D одержують у вигляді твердої речовини з сполуки 201C за способом, подібним до одержання сполуки 146E. За даними аналітичної ВЕРХ сполука 201D має час утримання =1,795хв. (Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та РХ/МС M^+ =395.

Сполуку 201 одержують з сполуки 201D за способом, подібним до одержання сполуки 146. За даними аналітичної ВЕРХ сполука 201 має час утримання =1,169хв. (Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та РХ/МС M^+ =369.

Приклад 202A та 202B

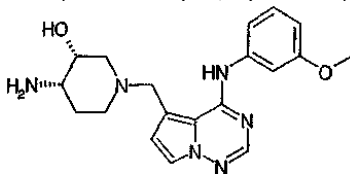
(3S,4R)-4-Аміно-1-((4-[(3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3-ол (Енантіомер А, хіральний)



202A

та

(3R,4S)-4-Аміно-1-((4-[(3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3-ол (Енантіомер В, хіральний)



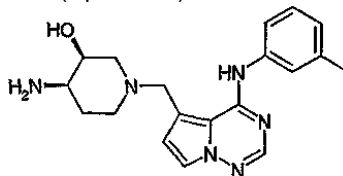
202B

Сполуку 202A (15мг) та сполуку 202B (15мг) одержують шляхом оптичного розрізнення сполуки 201 (30мг) з використанням наступного способу. Хіральну препаративну колонку Chiralpak AD елюють сумішшю/гексан-ізопропіловий спирт/діетиламін (50:50:0,1) з використанням градієнта на швидкості потоку 6,0мл/хв та здійснюють визначення на довжині хвилі 220нм. Пік, що елюється першим, відповідає сполуці 202A (час утримання =4,337хв.) з енантіомерним надлишком

>98%; пік, що елюється другим, відповідає сполуці 202B (час утримання =6,050хв.) з енантіомерним надлишком >98%.

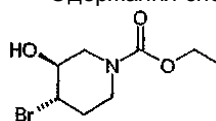
Приклад 203

(3S,4R)-4-Аміно-1-((4-[(3-метилфеніл)аміно]пірол[2,1-ф][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3-ол (хіральний)



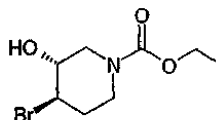
203

Одержання сполук 203A та 203B (хіральні):



203A

та

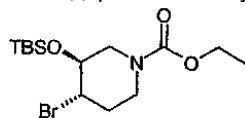


203B

До розчину сполуки 146G (100г, 0,585моль) в 2л хлороформу, охолодженого до -60°C по краплях додають через додаткову ліжку 196,5мл 48% НВг при підтриманні внутрішньої температури нижче -60°C. Після закінчення додавання реакційну суміш перемішують ще протягом 1,0год. при -60°C. Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і промивають водою (1л×2), розсолем (1л) та сушать над безводним сульфатом магнію. Фільтрація з наступним випарюванням під вакуумом дає 134,2г (91%) сирової сполуки (рацемічна суміш 203A та 203B) у вигляді масла. ¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃): 4,25 (м, 1H), 4,15 (к, J=7,10, 2H), 4,00 (м, 1H), 3,90 (шс, 1H), 3,75 (м, 1H), 2,85-3,15 (м, 2H), 2,32 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,28 (т, J=7,10, 3H).

Сполуки 203A та 203B одержують з оптичним розрізненням вищезазначеної рацемічної суміші нормально-фазною хіральною препаративною ВЕРХ (Chiralpak AD) з використанням CH₃CN як рухомої фази. 54,77г сполуки 203B (елюється першою, Rt=5,861хв.) та 53,71г сполуки 203A (елюється другою, Rt=8,719хв.) одержують як окремі енантіомери з енантіомерним надлишком >99%. Абсолютну стереохімію сполуки 203B (3R,4S) встановлюють за допомогою рентгеноструктурного аналізу сполуки 203.

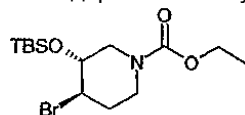
Одержання сполуки 203С (хіральна):



203C

До розчину сполуки 203А (53,7г, 0,213моль) в 250мл ДМФА, додають імідазол (21,8г, 0,32моль), з наступним додаванням трет-бутилдиметилсилілхлориду (38,5г, 0,258моль) при 0°C. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додають етер (1л) з наступним додаванням води (1л) при 0°C. Органічну фракцію відокремлюють. Водну фракцію екстрагують етером (1л×2) і об'єднані органічні фракції промивають 10% розчином LiCl (750мл×3), сушать над безводним сульфатом магнію. Фільтрація з наступним випарюванням під вакуумом дає сиру сполуку 203С у вигляді масла, яке негайно використовують без подальшого очищення.

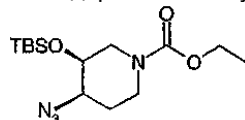
Одержання сполуки 203D (хіральна):



203D

Сполуку 203D одержують з сполуки 203В за способом, подібним до одержання сполуки 203С.

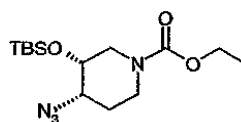
Одержання сполуки 203Е (хіральна):



203Е

До розчину сполуки 203С (0,213моль) в 300мл ди метил сульфоксиду додають NaN₃ (15,3г, 0,234моль) і суміш нагрівають до 85°C, витримуючи при цій температурі протягом 12год. Додають додаткову кількість NaN₃ (15,0г, 0,230моль) і реакційну суміш нагрівають протягом ночі. При охолодженні до кімнатної температури, до реакційної суміші додають льодяну воду та здійснюють екстракцію етером (1л×3). Об'єднані органічні фракції промивають один раз розсолон (1л) та сушать над безводним магнію сульфатом. Фільтрація з наступним випарюванням під вакуумом дає 69,5г сирової сполуки 203Е у вигляді масла, яке негайно використовують без подальшого очищення.

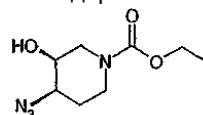
Одержання сполуки 203F (хіральна):



203F

Сполуку 203F одержують з сполуки 203D за способом, подібним до одержання сполуки 203Е.

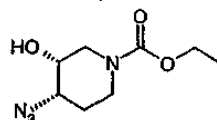
Одержання сполуки 203G (хіральна):



203G

Суміш одержаної, як описано вище, сполуки 203Е (0,213моль) та TBAF_xH₂O (67г, 0,255моль) в 200мл тетрагідрофурану перемішують при кімнатній температурі протягом 3,0год. Додають етер (1л) і суміш промивають водою (1л). Водну фракцію екстрагують етером (1л×2). Об'єднані органічні фракції промивають один раз водою (1л) та сушать над безводним сульфатом магнію. Випарювання під вакуумом з наступною флеш-хроматографією (дихлорметан/етилацетат 4:1) на силікагелі дає 29,8г сполуки 203G у вигляді масла. Другий сеанс флеш-хроматографії (суміш гексан/етилацетат 6,5:3,5) на силікагелі дає 20г (44%) сполуки 203G у вигляді масла. ¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃): 4,15 (к, J=7,10, 2H), 3,86 (шс, 1H), 3,70 (шс, 1H), 3,65 (м, 1H), 3,47 (дд, J=3,20, J=13,62, 1H), 3,35 (м, 1H), 2,02 (м, 1H), 1,79 (шс, 1H), 1,28 (т, J=7,10, 3H).

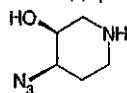
Одержання сполуки 203H (хіральна):



203H

Сполуку 203H одержують з сполуки 203F за способом, подібним до одержання сполуки 203G.

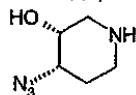
Одержання сполуки 203I (хіральна):



203I

Сполуку 203I одержують з сполуки 203G за способом, подібним до одержання сполуки 1461. Сполука 203I являє собою тверду речовину з енантіомерним надлишком >99%. ¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃): 3,80 (м, 1H), 3,44 (м, 1H), 3,04 (м, 2H), 2,72 (м, 1H), 2,69 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,75 (м, 1H).

Одержання сполуки 203J (хіральна):



203J

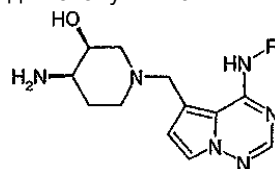
Сполуку 203J одержують з сполуки 203Н за способом, подібним до одержання сполуки 1461. Сполука 203J являє собою тверду речовину з ена-тіомерним надлишком >99%.

Сполуку 203 одержують з сполуки 1В, м-метиланіліну і сполуки 203І за способом, подібним до одержання сполуки 146. За даними аналітичної ВЕРХ сполука 203 має час утримання =1,278хв.

(колонка Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та РХ/МС М⁺+1=353.

Приклади 204-211

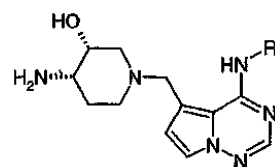
Сполуки 204-211 (з приміткою ВЕРХ (b)) одержують із сполуки 1В, відповідних анілінів і сполуки 203І подібно до способу, який використовували для сполуки 146.

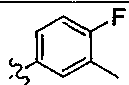
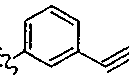
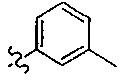
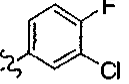
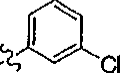
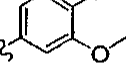
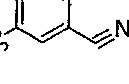
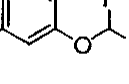


Приклад №	R	Назва сполуки	[M+H]	ВЕРХ (час утримання, хв)
204		(3S,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-хлорфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил}-піперидин-3-ол	373	1,356
205		3-{(5-[(3S,4R)-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-іл]метил)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)аміно}бензонітріл	364	0,948
206		(3S,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-хлор-4-фтор-феніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-метил}піперидин-3-ол	391	1,394
207		(3S,4R)-4-Аміно-1-({4-[(4-фтор-3-метокси-феніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-метил}піперидин-3-ол	387	1,092
208		(3S,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-(диформетокси)-феніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-метил}піперидин-3-ол	405	1,312
209		(3S,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-етинілфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-метил}піперидин-3-ол	363	1,224
210		(3S,4R)-4-Аміно-1-({4-[(4-фтор-3-метил-феніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-метил}піперидин-3-ол	371	1,346
211		(3S,4R)-4-Аміно-1-({4-[(2-фтор-5-метокси-феніл)аміно]пірол[2-метил]піперидин-3-ол	387	1,182

Приклади 212-219

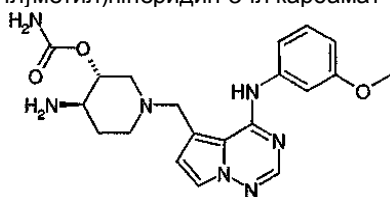
Сполуки 212-219 (з приміткою ВЕРХ (b)) одержують із сполуки 1В, відповідних анілінів і сполуки 203J подібно до способу, який використовували для сполуки 146.



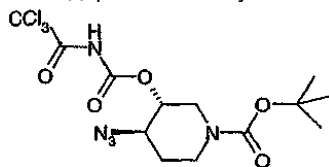
Приклад №	R	Назва сполуки	[M+H]	ВЕРХ (час утримання, хв)
212		(3S,4R)-4-Аміно-1-({4-[(4-фтор-3-метил-феніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}метил)піперидин-3-ол	371	1,298
213		(3S,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-етинілфеніл)-аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}метил)піперидин-3-ол	363	1,218
214		(3R,4,S)-4-Аміно-1-({4-[(3-метилфеніл)-аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}метил)піперидин-3-ол	353	1,253
215		(3S,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-хлор-4-фтор-феніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}-метил)піперидин-3-ол	391	1,354
216		(3S,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-хлорфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}метил)-піперидин-3-ол	373	1,304
217		(3S,4R)-4-Аміно-1-({4-[(4-фтор-3-метокси-феніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}-метил)піперидин-3-ол	387	1,086
218		3-{[5-[(3S,4R)-4-Аміно-3-гідроксипіперидин-1-іл]метил]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл}амінобензонітрил	364	0,932
219		(3S,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-(диформетокси)-феніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}-метил)піперидин-3-ол	405	1,318

Приклад 220

(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}метил)піперидин-3-іл карбамат



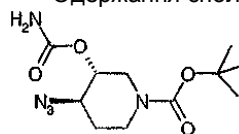
Одержання сполуки 220A (хіральна):

**220A**

До розчину сполуки 146A (121мг, 0,5ммоль) в 1мл сухого дихлорметану, охолодженого до 0°C, додають трихлорацетилізотіанат (0,075мл, 0,6ммоль). Реакційну суміш перемішують при 0°C, витримуючи при цій температурі протягом 1,0год.

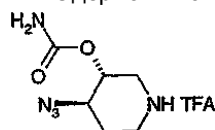
Додають метанол (0,5мл) і реакційну суміш випарюють під вакуумом з одержанням сирої сполуки 220A у вигляді піни. ¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃): 8,35 (шс, 1H), 4,67 (шс, 1H), 3,90 (м, 1H), 3,65 (м, 2H), 3,25 (м, 2H), 2,02 (м, 1H), 1,60 (м, 1H), 1,38 (с, 9H).

Одержання сполуки 220B (хіральна):

**220B**

До розчину 220A (0,5ммоль) в 3мл сухого метанолу додають 20% водний розчин K₂CO₃ (2мл) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2,0год. Додають воду (15мл) і метанол видаляють за допомогою роторного випарника. Суміш екстрагують етилацетатом (2х) та сушать над безводним сульфатом натрію. Випарювання під вакуумом дає сирі сполуку 220B у вигляді масла. ¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃): 4,70 (шс, 2H), 4,50 (м, 1H), 3,90 (шс, 1H), 3,68 (м, 1H), 3,50 (м, 1H), 3,03 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,50 (м, 1H), 1,38 (с, 9H).

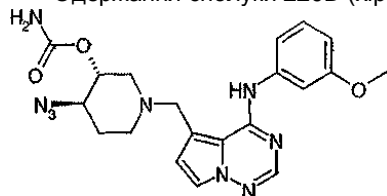
Одержання сполуки 220С (хіральна):



220С

Суміш сполуки 220В (0,5ммоль) в 5мл сухого дихлорметану і 5мл трифтороцтової кислоти перемішують при 0°C, витримуючи при цій температурі протягом 1,0год. Суміш випарюють під вакуумом, кілька разів випарюють азеотропною перегонкою з сумішшю дихлорметан/метанол/гексан та сушать під глибоким вакуумом з одержанням сирової сполуки 220С у вигляді масла.

Одержання сполуки 220D (хіральна):

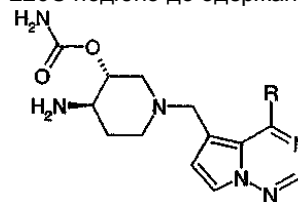


Сполуку 220D одержують з сполуки 220С за способом, подібним до одержання сполуки 146Е. За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання =1,793хв. (Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та РХ/МС $M^+=438$.

Сполуку 220 одержують з сполуки 220D за способом, подібним до одержання сполуки 146. За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання =1,310хв. (Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та РХ/МС $M^+=412$.

Приклади 221-227

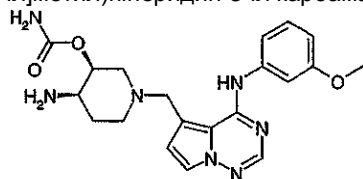
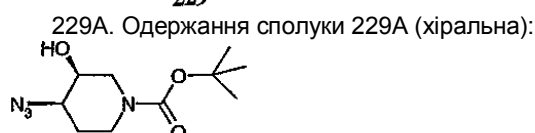
Сполуки 221-227 (з приміткою ВЕРХ (b)) одержують із сполуки 1В, відповідних анілінів і сполуки 220С подібно до одержання сполуки 146.



220D

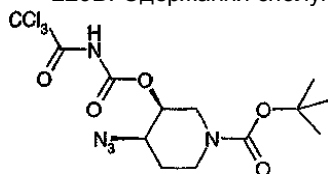
Приклад №	R	Назва сполуки	[M+H]	ВЕРХ (час утримання, хв)
221		(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(5-ціано-2-фтор-феніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}-метил)піперидин-3-іл карбамат	425	1,545
222		(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-етинілфеніл)-аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}-метил)піперидин-3-іл карбамат	406	1,562
223		(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-метилфеніл)-аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}-метил)піперидин-3-іл карбамат	396	1,381
224		(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(4-фтор-3-метокси-феніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}-метил)піперидин-3-іл карбамат	430	1,236
225		(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-хлорфеніл)-аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}-метил)піперидин-3-іл карбамат	416	1,782
226		(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-хлор-4-фтор-феніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}-метил)піперидин-3-іл карбамат	434	1,849
227		(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-ціанофеніл)-аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}-метил)піперидин-3-іл карбамат	407	1,486

Приклад 229
(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-метоксифеніл)-аміно]пірол[2,1-*f*][1,2,4]триазин-5-іл}метил)піперидин-3-іл карбамат

**229****229A**

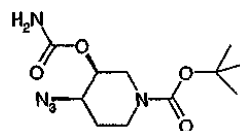
Сполуку 229A одержують з сполуки 203I за способом, подібним до одержання сполуки 135E, стадія 2.

229B. Одержання сполуки 229B (хіральна):

**229B**

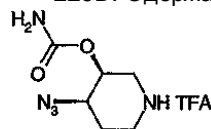
Сполуку 229B одержують з сполуки 229A за способом, подібним до одержання сполуки 220A.

229C. Одержання сполуки 229C (хіральна):

**229C**

Сполуку 229C одержують з сполуки 229B за способом, подібним до одержання сполуки 220B.

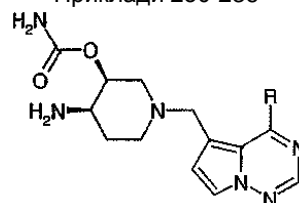
229D. Одержання сполуки 229D:

**229D**

Сполуку 229D одержують з сполуки 229C за способом, подібним до одержання сполуки 220C.

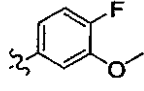
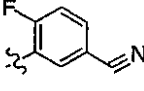
Сполуку 229 одержують з сполуки 229D за способом, подібним до одержання сполуки 146. За даними аналітичної ВЕРХ сполука 229 має час утримання =1,229хв. (Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та РХ/МС $M^+ = 412$.

Приклади 230-236



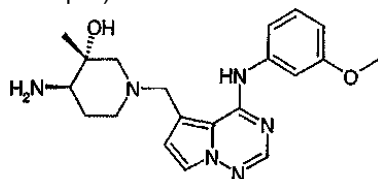
Сполуки 230-236 (з приміткою ВЕРХ (b)) одержують із сполуки 1B, відповідних анілінів і сполуки 229D подібно до одержання сполуки 146.

Приклад №	R	Назва сполуки	[M+H]	ВЕРХ (час утримання, хв)
230		(3S,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-хлорфеніл)аміно]пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-5-іл}метил)-піперидин-3-іл карбамат	416	1,506
231		(3S,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-5-іл}-метил)піперидин-3-іл карбамат	434	1,573
232		(3S,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-ціанофеніл)аміно]пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-5-іл}метил)-піперидин-3-іл карбамат	407	1,211
233		(3S,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-етинілфеніл)-аміно]пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-5-іл}-метил)піперидин-3-іл карбамат	406	1,396
234		(3S,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-метилфеніл)-аміно]пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-5-іл}-метил)піперидин-3-іл карбамат	396	1,273

235		(3S,4R)-4-Аміно-1-({4-[(4-фтор-3-метокси-феніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}-метил)піперидин-3-іл карбамат	430	1,173
236		(3S,4R)-4-Аміно-1-({4-[(5-ціано-2-фтор-феніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}-метил)піперидин-3-іл карбамат	425	1,230

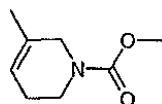
Приклад 237

(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}метил)-3-метилпіперидин-3-ол (хіральний, енантіомер А)



237

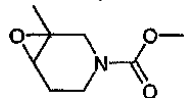
Одержання сполуки 237A (рацемат).



237A

До розчину N-бензилтетрагідропіридину (100ммоль) в 150мл бензолу додають твердий NaHCO_3 (4,2г, 49ммоль), з наступним додаванням метилхлорформіату (9,3мл, 120ммоль) по краплях через шприц при кімнатній температурі. Реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 3год. Після охолодження до кімнатної температури леткі речовини видаляють випарюванням при зниженому тиску і залишок розчиняють в етилацетаті (100мл) та промивають водою (20мл×2), 0,5М HCl (20мл) і розсолем (20мл), та сушать над безводним магнію сульфатом. Реакційну суміш випарюють під вакуумом і далі залишковий бензилхлорид видаляють під глибоким вакуумом ($T_{\text{кип.}}$ 42-50°C/2мм рт.ст., баня з температурою 75-80°C) з одержанням сполуки 237A у вигляді в'язкого сиропу. Флеш-хроматографія (суміш гексан/етилацетат від 9,5:0,5 до 9:1) на силікагелі дає 11,77г (вихід: 76%) сполуки 237A у вигляді масла. ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): 5,52 (шс, 1H), 3,78 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,46 (м, 2H), 2,08 (м, 2H), 1,68 (с, 3H).

Одержання сполуки 237B (рацемат):



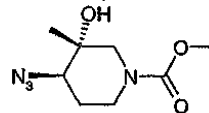
237B

Суміш сполуки 237A (775мг, 5,0ммоль) і m-CPBA (1,21г, 7,0ммоль, 77% макс) в 10мл сухого

дихлорметану перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Залишок видаляють фільтрацією і фільтрат промивають 10% розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і розсолем та сушать над безводним сульфатом магнію.

Випарювання під вакуумом дає сиру сполуку 237B у вигляді масла. ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): 3,65-3,75 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,60 (м, 1H), 3,33 (м, 2H), 3,12 (м, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,92 (м, 1H), 1,35 (с, 3H).

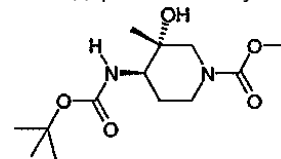
Одержання сполуки 237C (рацемат):



237C

До розчину сполуки 237B (5,0ммоль) в 10мл ДМФА додають NaN_3 (810мг, 12,4ммоль) в 10мл суміші ацетон/вода 2:1 та суміш нагрівають до 80°C, витримуючи при цій температурі протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, додають етилацетат і суміш промивають водою, 10% водним розчином LiCl та сушать над безводним сульфатом натрію. Випарювання під вакуумом дає 1,09г сполуки 237C у вигляді масла. ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): 3,70 (с, 3H), 3,72 (м, 1H), 3,50 (м, 2H), 3,35 (м, 1H), 3,20 (шс, 1H), 2,03 (м, 1H), 1,63 (м, 1H), 1,20 (с, 3H).

Одержання сполуки 237D (рацемат):



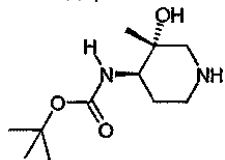
237D

Суміш сполуки 237C (428мг, 2,0ммоль) і 150мг $\text{Pd}(\text{OH})_2$ в 10мл метанолу перемішують в атмосфері водню (балон) протягом 4,0год. Каталізатор видаляють фільтрацією і фільтрат випарюють під вакуумом з одержанням сирого залишку.

Залишок переносять в 5мл сухого дихлорметану і до одержаної суміші додають Woc_2O (460мг, 2,10ммоль) і триетиламін (0,334мл, 2,40ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш розбавляють дихлорметаном і промивають 10% лимонною кислотою, насиченим розчином натрію гідрокарбонату та сушать (натрію сульфат). Випарювання під вакуумом з наступною флеш-хроматографією (суміш

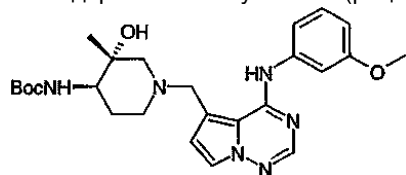
гексан/етилацетат від 7:3 до 1:1) на силікагелі дає 330мг 237D у вигляді масла. ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): 4,78 (м, 1H), 3,90-4,40 (м, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,60 (м, 1H), 2,70-3,00 (м, 2H), 1,80 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,40 (м, 1H), 1,10 (с, 3H).

Одержання сполуки 237E (рацемат):



Сполуку 237E одержують з сполуки 237D за способом, подібним до одержання сполуки 1461.

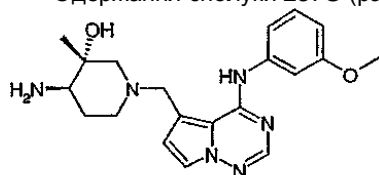
Одержання сполуки 237F (рацемат):



237F

Сполуку 237F одержують з сполуки 237E за способом, подібним до одержання сполуки 1D.

Одержання сполуки 237G (рацемат):



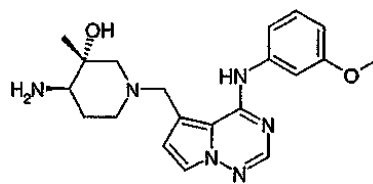
237G

Сполуку 237G одержують з сполуки 237F за способом, подібним до одержання сполуки 1E. За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання =1,262хв. (Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та РХ/МС $M^+ + 1 = 383$.

Сполуку 237 одержують з 237G шляхом розділення хіральною препаративною ВЕРХ (Chiralpak AD, 250×4,6мм, 10мкм, елюють сумішшю етанол/метанол/діетиламін 50:50 0,1) як перший пік ($R_t = 5,390$ хв.) з енантімерним надлишком >99%. За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання =1,51хв. (колонка Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та РХ/МС $M^+ + 1 = 383$.

Приклад 238

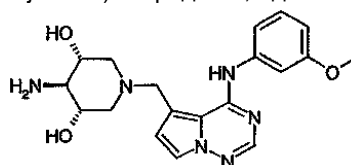
(3S,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}метил)-3-метилпіперидин-3-ол (хіральний, енантімер В)



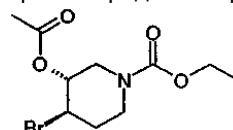
Сполуку 238 одержують з 237G шляхом розділення хіральною препаративною ВЕРХ (Chiralpak AD, 250×4,6мм, 10мкм, елюють сумішшю етанол/метанол/діетиламін 5050:0,1) як другий пік ($R_t = 8,523$ хв.) з енантімерним надлишком >99%. За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання =1,51хв. (колонка Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та РХ/МС $M^+ + 1 = 383$.

Приклад 239

(3R, 4R, 5S)-4-Аміно-1-({4-[(3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}метил)піперидин-3,5-діол



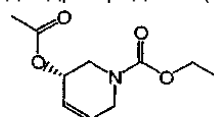
239A. Одержання (±)-етил-3-ацетокси-бромпіперидин-1-карбоксилату



239A

Суміш сполуки 203A/B (рацемічна суміш) (107г, 371ммоль) та оцтового ангідриду (101мл) в 165мл сухого піридину перемішують при кімнатній температурі протягом 2,0год. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок розбавляють водою та підлучують за допомогою K_2CO_3 . Суміш екстрагують хлороформом (250мл×3) та об'єднані екстракти промивають водою і сушать над безводним сульфатом магнію. Випарювання під вакуумом дає сиру сполуку 239A у вигляді масла. ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): 4,90 (шс, 1H), 4,13 (к, $J = 7,08$, 2H), 4,10 (м, 1H), 3,89 (м, 1H), 3,60 (м, 1H), 3,50 (м, 2H), 2,34 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,93 (м, 1H), 1,27 (т, $J = 7,80$, 3H).

239B. Одержання (±)-етил-5-ацетокси-5,6-дипіперидин-1 (2H)-карбоксилату

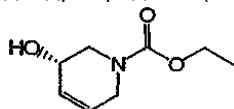


239B

Суміш сполуки 239A (371ммоль) і DBU (92г, 604ммоль) нагрівають до 90-110°C, витримуючи при цій температурі протягом 30хв. Після охоло-

дження до кімнатної температури суміш розбавляють толуолом та перемішують ще протягом 30хв. Залишок видаляють фільтрацією і промивають толуолом. Об'єднані фільтрати промивають 1,0н НСІ, водою та сушать над безводним магнію сульфатом. Випарювання під вакуумом дає 67,56г (вихід: 85,4%) сполуки 239В у вигляді масла. ¹Н-ЯМР (400МГц, CDCl₃): 6,00 (шс, 1H), 5,90 (шс, 1H), 5,20 (м, 1H), 4,20 (к, J=7,08, 2H), 4,19 (м, 1H), 3,85 (м, 1H), 3,80 (м, 1H), 3,55 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,28 (т, J=7,08, 3H).

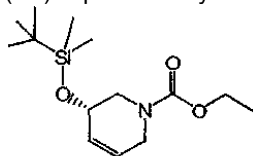
239С. Одержання (±)-етил-5-гідрокси-5,6-дигідропіридин-1 (2Н)-карбоксилату



239С

До розчину сполуки 239В (10,5г, 49,2ммоль) в 30мл етанолу додають 0,2н розчин NaOH в етанолі (65мл) і суміш перемішують при 0°C, витримуючи при цій температурі протягом 30хв. Після нагрівання до кімнатної температури реакційну суміш нейтралізують льодяною оцтовою кислотою. Випарювання під вакуумом дає 8,5г сполуки 239С у вигляді масла. ¹Н-NMR (400МГц, CDCl₃): 5,90 (м, 1H), 5,82 (шс, 1H), 4,20 (шс, 1H), 4,18 (к, J=7,08, 2H), 4,04 (м, 1H), 3,85 (м, 1H), 3,55 (м, 2H), 1,28 (т, J=7,08, 3H).

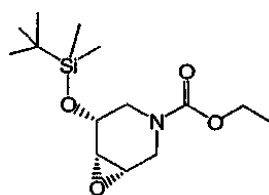
239D. Одержання (±)-етил-5-(трет-бутилдиметилсилілокси)-5,6-дигідропіридин-1 (2Н)-карбоксилату



239D

До розчину сполуки 239С (16г, 93,5ммоль) в 150мл сухого дихлорметану при 0°C додають імідазол (9,5г, 140,0ммоль) і трет-бутилдиметилсилілохлорид (15,5г, 102,8ммоль) та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом ночі при 0°C. Реакційну суміш розбавляють етером (500мл) і водою (1л). Органічну фракцію відокремлюють і промивають 10% розчином LiCl (150мл×3), сушать над безводним сульфатом магнію. Випарювання під вакуумом з наступною флеш-хроматографією (суміш гексан/етилацетат від 15:1 до 10:1) дає 25,2г (вихід: 94,4%) 239D у вигляді масла.

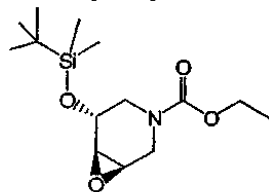
239Е. Одержання (±)-етил-5-гідрокси-7-окса-3-аза-біцикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилату



239Е

До розчину сполуки 239D (25,2г, 88,3ммоль) в 250мл дихлорметану при 0°C додають твердий т-СРВА (39,6г, 176,6ммоль, 77% макс.) маленькими порціями при підтриманні внутрішньої температури під час додавання нижче 0°C. Суміш перемішують при 0°C, витримуючи при цій температурі протягом 30хв., і потім при кімнатній температурі протягом 4,0год. Додаткову кількість твердого т-СРВА (39,6г, 176,6ммоль, 77% макс.) додають маленькими порціями і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом трьох днів. Залишок видаляють фільтрацією і фільтрат промивають 20% розчином Na₂S₂O₃ (500мл×3), насиченим розчином натрію гідрокарбонату (500мл×3) і розсоллом (250мл), сушать над безводним сульфатом натрію. Очищення флеш-хроматографією (суміш гексан/етилацетат від 9,5:0,5 до 9:1) на силікагелі дає 4,33г сполуки 239Е (нижчий Rf) у вигляді масла.

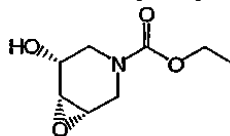
239F. Одержання (±)-етил 5-(трет-бутилдиметилсилілокси)-7-окса-3-аза-біцикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилату



239F

Сполуку 239F одержують з 239D за такою ж реакцією, як сполуку 239Е, у вигляді масла.

239G. Одержання (±)-етил-5-гідрокси-7-окса-3-аза-біцикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилату



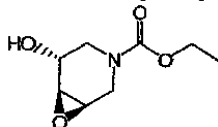
239G

До розчину сполуки 239Е (4,33г, 14,4ммоль) в 10мл сухого тетрагідрофурану додають розчин TBAF (17,2мл, 17,2ммоль) в тетрагідрофурані. Суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Додають воду і реакційну суміш екстрагують етилацетатом (100мл×3). Об'єднані органічні фракції промивають розсоллом та сушать над сульфатом натрію. Випарювання під вакуумом з наступною флеш-хроматографією (суміш гек-

сан/етилацетат від 1:1 до 1:2) на силікагелі дає 2,01г (вихід: 74,5%) сполуки 239G у вигляді масла.

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃): 4,13 (к, J=7,08, 2H), 4,05 (м, 1 H), 3,80 (м, 1H), 3,70 (д, J=10,15, 1H), 3,62 (м, 1H), 3,45 (м, 2H), 3,13 (дд, J= 10,15, J=7,63, 1H), 2,40 та 2,25 (частковий, 1H), 1,27 (т, J=7,08, 3H).

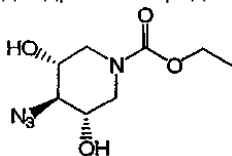
239H. Одержання (±)-етил-5-гідрокси-7-окса-3-аза-біцикло [4,1,0]гептан-3-карбоксилату



239H

До розчину сполуки 239F (13,6г, 45,1ммоль) в 10мл сухого тетрагідрофурану додають розчин TBAF (67,6мл, 67,6ммоль) в тетрагідрофурані. Суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Додають воду і реакційну суміш екстрагують етилацетатом (250мл x 3). Об'єднані органічні фракції промивають розсолем та сушать над безводним натрію сульфатом. Випарювання під вакуумом з наступною флеш-хроматографією (суміш гексан/етилацетат від 1:1 до 1:2) на силікагелі дає 6,03г (вихід: 75%) сполуки 239H у вигляді масла. ¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃): 4,15 (м, 1H), 4,13 (к, J=7,08, 2H), 3,95 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,52 (м, 1H), 3,32 (м, 1H), 3,25 (м, 2H), 3,10 та 2,55 (частковий, 1H), 1,27 (т, J=7,08, 3H).

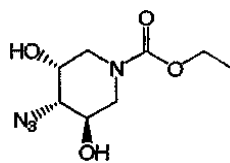
239I. Одержання (±)-етил-4-азидо-3,5-дигідроксипіперидин-1-карбоксилату



239I

До розчину сполуки 239G (2,0г, 10,7ммоль) в 2-метоксиетанолі (40мл) додають NaN₃ (3,5г, 53,4ммоль) та NH₄Cl (2,3г, 42,72ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 125°C, витримуючи при цій температурі протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок переносять в етилацетат (50мл), промивають водою (10млx2) та сушать над безводним натрію сульфатом. Випарювання під вакуумом з наступною флеш-хроматографією (суміш гексан/етилацетат від 1.1 до 1:2) на силікагелі дає 0,64г 239I (вищий Rf) у вигляді кристалічного матеріалу. Стереохімію підтверджують визначенням за допомогою рентгеноструктурного аналізу.

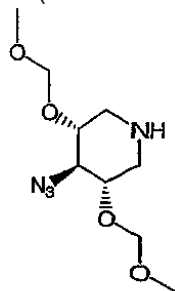
239J. Одержання (±)-етил-4-азидо-3,5-дигідроксипіперидин-1-карбоксилату



239J

Сполуку 239J одержують з 239H подібно до одержання сполуки 239I, у вигляді кристалічного матеріалу.

239K. Одержання (мезо)-4-азидо-3,5-біс(метоксиметокси) піперидину



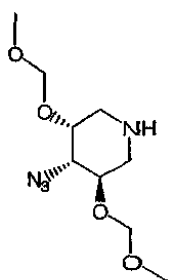
239K

До розчину сполуки 239I (640мг, 2,78ммоль) в сухому дихлорметані (5мл) додають діізопропілетиламін (5,9мл, 33,4ммоль), з наступним додаванням MOMCl (1,69мл, 22,2ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 60°C, витримуючи при цій температурі протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розбавляють дихлорметаном, промивають 10% лимонною кислотою, насиченим розчином гідрокарбонату натрію і розсолем та сушать над безводним сульфатом натрію. Випарювання під вакуумом дає сирий напівпродукт у вигляді масла, яке негайно використовують на наступній стадії реакції без подальшого очищення.

Суміш напівпродукту, виготовленого, як описано вище, та KOH (1,84г, 85%) в 8мл етанолу і 4мл води кип'ятять із зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок розбавляють водою та екстрагують дихлорметаном (x2). Об'єднані органічні фракції сушать над безводним сульфатом натрію. Випарювання під вакуумом дає 662мг 239K у вигляді масла. Одержаний матеріал застосовують безпосередньо на наступній стадії реакції без подальшого очищення.

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃): 4,73 (к, J=6,82 Гц, 4H), 3,41 (с, 6H), 3,20-3,40 (м, 5H), 2,46 (м, 2H).

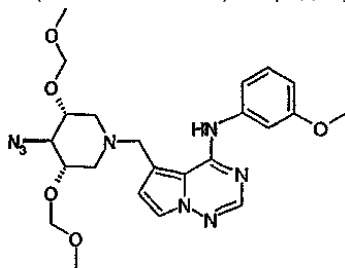
239L. Одержання (±)-(3R,5R)-rel-4-азидо-3,5-біс(метоксиметокси)-піперидину

**239L**

Сполуку 239L одержують із сполуки 239J подібно до одержання сполуки 239K, у вигляді кристалічного матеріалу.

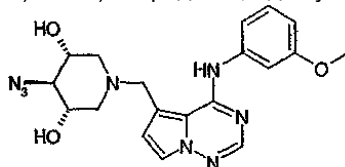
¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃): 4,72 (к, J=6,82 Гц, 4H), 3,92 (м, 1H), 3,79 (м, 1H), 3,49 (м, 1H), 3,42 (с, 3H), 3,41 (с, 1H), 3,25 (м, 1H), 3,03 (м, 1H), 2,70 (м, 1H), 2,53 (м, 1H).

239M. Одержання (±)-(3S,4r,5R)-rel-4-азидо-1-((4-(3-метоксифеніламіно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)-3,5-біс(метоксиметокси)піперидину

**239M**

Сполуку 239M одержують з 239K за такою ж реакцією, як сполуку 146E, у вигляді піни. Сполука 239M за даними аналітичної ВЕРХ має час утримання =2,582хв. (колонка Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., здійснюють контроль на довжині хвилі 254нм) та РХ/МС М⁺+1=502⁺.

239N. Одержання (3S,4r,5R)-rel-4-азидо-1-((4-(3-метоксифеніламіно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3,5-діолу

**239N**

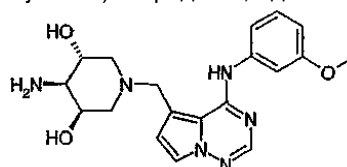
Суміш сполуки 239M (0,65ммоль) та 6н НСІ (2мл) в 3мл тетрагідрофурану нагрівають до 50°C витримуючи при цій температурі протягом 2год. Після охолодження до кімнатної температури, суміш доводять до лужної реакції за допомогою NaOH, екстрагують етилацетатом та сушать над

безводним сульфатом натрію. Випарювання під вакуумом дає 260мг сполуки 239N у вигляді твердої речовини. Сполука 239N за даними аналітичної ВЕРХ має час утримання =2,063хв. (колонка Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., здійснюють контроль на довжині хвилі 254нм) та РХ/МС М⁺+1=411⁺.

Суміш сполуки 239N (260мг, 0,633ммоль) та Ph₃P (332мг, 1,27ммоль) в тетрагідрофурані (3мл) і воді (0,3мл) нагрівають до 70°C, витримуючи при цій температурі протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, суміш розбавляють водою, підкислюють за допомогою 2н НСІ і промивають етилацетатом (×2). Водну фракцію підключають за допомогою 2н NaOH та екстрагують етилацетатом (2х). Об'єднані органічні фракції промивають один раз водою та сушать над безводним сульфатом натрію. Випарювання під вакуумом з наступним розтиранням з етером дає 180мг сполуки 239 у вигляді твердої речовини. Сполука 239 за даними аналітичної ВЕРХ має час утримання =1,211хв. (колонка Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., здійснюють контроль на довжині хвилі 254нм) та РХ/МС М⁺+1=385⁺.

Приклад 240

(3R/S,5R/S)-4-Аміно-1-((4-(3-метоксифеніламіно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3,5-діол

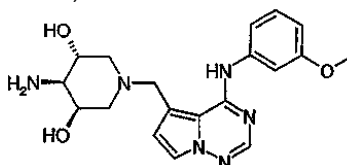


Сполуку 240 одержують з сполуки 239L за способом, подібним до одержання сполуки 239.

Сполука 240 являє собою тверду речовину і за даними аналітичної ВЕРХ має час утримання =1,045хв. (колонка Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., здійснюють контроль на довжині хвилі 254нм) та РХ/МС М⁺+1=384⁺.

Приклад 241A

(3S,5S)-4-Аміно-1-((4-(3-метоксифеніламіно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3,5-діол (Енантіомер А, хіральний)

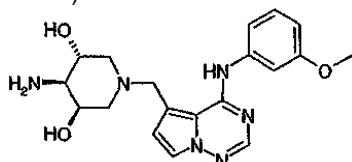


Сполуку 241A (Енантіомер А) одержують з сполуки 240 шляхом розділення хіральною препаративною ВЕРХ (з використанням Chiralpak AD, елюють сумішшю етанол/діетиламін 100:0,1), як перший пік (Rt=5,827хв.) з енантіомерним надлишком ≥99%.

Сполука 241A являє собою тверду речовину і за даними аналітичної ВЕРХ має час утримання =1,044хв. (колонка Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв, 4мл/хв., здійснюють контроль на довжині хвилі 254нм) та РХ/МС $M^+ + 1 = 384^+$.

Приклад 241В

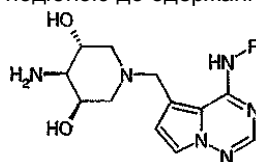
(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-*f*][1,2,4]триазин-5-іл}метил)піперидин-3,5-діол (Енантіомер В, хіральний)



Сполуку 241В (Енантіомер В) одержують з сполуки 240 шляхом розділення хіральною препаративною ВЕРХ (з використанням Chiralpak AD, елюють сумішшю етанол/діетиламін 100:0,1), як другий пік ($R_t = 8,430$ хв.) з енантіомерним надлишком $\geq 96\%$.

Приклади 242-246

Сполуки 242-246 (з приміткою ВЕРХ (b)) одержують з будь-якої сполуки 239L за методикою, подібною до одержання сполуки 239.

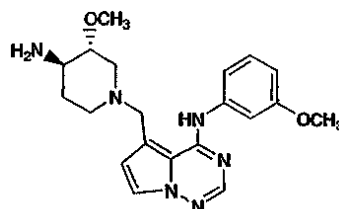


Приклад №	R	Назва сполуки	[M+H]	ВЕРХ (час утримання, хв)
242		(3S,4S)-4-Аміно-1-({4-[(4-фтор-3-метокси-феніл)аміно]пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-5-іл}метил)піперидин-3,5-діол	403	0,958 (4,565 ^a)
243		(3R,5R)-4-Аміно-1-({4-[(4-фтор-3-метокси-феніл)аміно]пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-5-іл}метил)піперидин-3,5-діол	403	0,958 (5,395 ^a)
244		(3R,5R)-4-Аміно-1-({4-[(3-етинілфеніл)-аміно]пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-5-іл}метил)піперидин-3,5-діол (рацемічний)	379	1,122
245		(3R,5R)-4-Аміно-1-({4-[(3-етинілфеніл)-аміно]пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-5-іл}метил)піперидин-3,5-діол	379	1,122 (8,496 ^a)
246		(3S,5S)-4-Аміно-1-({4-[(3-етинілфеніл)-аміно]пірол[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-5-іл}метил)піперидин-3,5-діол	379	1,122 (12,704 ^a)

^aХіральна нормально-фазна ВЕРХ умови: Chiralpak AD, ізократичний, елюють сумішшю етанол/діетиламін 100:0,1.

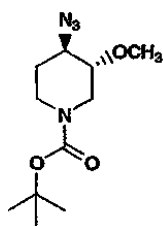
Приклад 247

5-({[(3R,4R)-4-Аміно-3-метоксипіперидин-1-іл]метил}-N-(3-метоксифеніл)пірол[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амін (рацемічний)



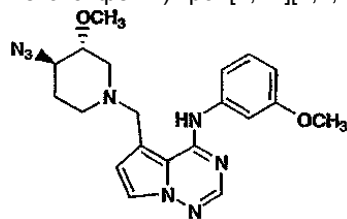
247

247A. Одержання (3R,4R)-rel-трет-бутил-4-азидо-3-метоксипіперидин-1-карбоксилату



При перемішуванні до суміші 146A (320мг, 1,32ммоль) та йодметану (0,25мл, 3,96ммоль) в 4мл сухого тетрагідрофурану при кімнатній температурі в атмосфері азоту додають 95% NaH (40,0мг, 1,58ммоль). Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 15год. і потім гасять додаванням 30мл води. Водний розчин екстрагують етилацетатом (40мл×2). Об'єднані етилацетатні екстракти промивають розсолем (30мл), сушать (MgSO_4), фільтрують та випарюють під вакуумом з одержанням 310мг (вихід: 92%) 247A. За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання =2,86хв. (колонка Phenomenex S5 C18-NC 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та $\text{PX/MC } M^+ + \text{Na} = 279$.

247B. Одержання 5-(((3R,4R)-rel-4-азидо-3-метоксипіперидин-1-іл)метил)-N-(3-метоксифеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]тріазин-4-аміну



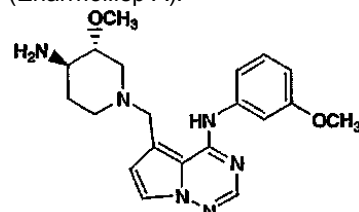
При перемішуванні до розчину 247A (310мг, 1,21ммоль) в 2мл дихлорметану при кімнатній температурі додають трифтороцтову кислоту (2,00мл, 26,0ммоль). Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 15хв. та випарюють під вакуумом з одержанням 390мг (3R,4R)-rel-4-азидо-3-метоксипіперидину у вигляді солі трифтороцтової кислоти. Сполуку 247B одержують з одержаної солі трифтороцтової кислоти (52,0мг, 0,19ммоль) за методикою, подібною до описаної для сполуки 146E. За даними аналітичної ВЕРХ сполука 247B має час утримання =1,97хв. (колонка Phenomenex S5 C18-NC 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та $\text{PX/MC } M^+ + 1 = 409$.

247C. Одержання 5-(((3R,4R)-4-аміно-3-метоксипіперидин-1-іл)метил)-N-(3-метоксифеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]тріазин-4-аміну (рацемат)

Сполуку 247C (рацемат) одержують з сполуки 247B за методикою, подібною до описаної для 146. Сполуку 247C очищують пропусканням 1г крізь картридж інтенсивного катіонного обміну (SCX), елюють метанолом (16мл) з наступним елюванням 2М аміаком в метанолі (16мл). Елюат випарюють під вакуумом і додатково очищують препаративною ВЕРХ з одержанням 26мг сполуки 247C (вихід: 42%) у вигляді твердої речовини. За

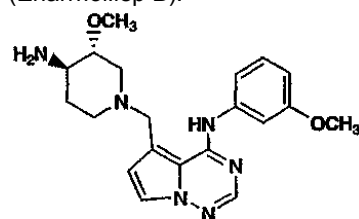
даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання =1,51хв. (колонка Phenomenex S5 C18-NC 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та $\text{PX/MC } M^+ + 1 = 383$.

247D. Одержання 5-(((3R,4R)-4-аміно-3-метоксипіперидин-1-іл)метил)-N-(3-метоксифеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]тріазин-4-аміну (Енантіомер А).



Сполуку 247D одержують з сполуки 247C розділенням хіральною препаративною ВЕРХ (колонка Chiralpak AD, 10мкм, 2×5см, 220нм, 20мл/хв., суміш етанол/метанол/діетиламін 50:50:0,1). Сполука 247D являє собою тверду речовину з енантіомерним надлишком >99% та час утримання ВЕРХ=6,5хв. (колонка Chiralpak AD, 250×4,6мм, 10мкм; суміш етанол/метанол/діетиламін 50:50:0,1, 0,8мл/хв., 220нм).

247E. Одержання 5-(((3S,4S)-4-аміно-3-метоксипіперидин-1-іл)метил)-N-(3-метоксифеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]тріазин-4-аміну (Енантіомер В).

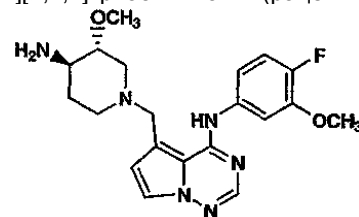


247E

Сполуку 247E одержують з сполуки 247C розділенням хіральною препаративною ВЕРХ (колонка Chiralpak AD, 10мкм, 2×5см, 220нм, 20мл/хв., етанол/метанол/діетиламін 50:50:0,1). Сполука 247E являє собою тверду речовину з енантіомерним надлишком >99% та часом утримання ВЕРХ=8,9хв. (колонка Chiralpak AD, 250×4,6мм, 10мкм; суміш етанол/метанол/діетиламін 50:50:0,1, 0,8мл/хв., 220нм).

Приклад 248

5-(((3R,4R)-4-Аміно-3-метоксипіперидин-1-іл)метил)-N-(метоксифеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]тріазин-4-аміну (рацемічний)

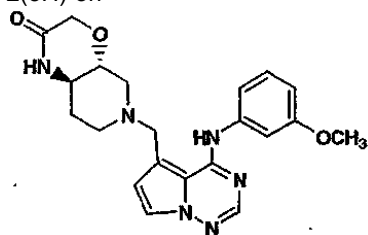


Сполуку 248 одержують із сполуки 247A за методикою, подібною до одержання сполуки 247. За

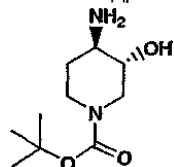
даними аналітичної ВЕРХ сполука 248 має час утримання =1,18хв. (колонка Phenomenex S5 C18-НС 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та $PX/MC M^+ + 1 = 401$.

Приклад 249

(4aR,8aR)-rel-6-((4-(3-Метоксифеніламіно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)-гексагідро-1Н-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-2(3H)-он

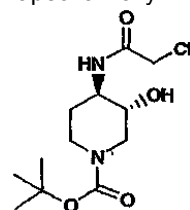


249A. Одержання (3R,4R)-rel-трет-бутил-4-аміно-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату



При перемішуванні до розчину 15A (540мг, 2,23ммоль) в 10мл метанолу в атмосфері азоту додають 20% Pd(OH)₂/C (108мг). Реакційну колбу кілька разів продувають воднем та перемішують в атмосфері водню протягом 18год. Каталізатор видаляють фільтрацією крізь полікарбонатну плівку з розміром отворів 4мкм та промивають метанолом (6×30мл). Фільтрат випарюють під вакуумом з одержанням 453мг (вихід: 94%) сполуки 249A. За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання =0,73хв. (Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,2% фосфорної кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та $PX/MC M^+ + 1 = 217$.

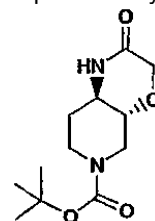
249B. Одержання (3R,4R)-rel-трет-бутил 4-(2-хлорацетамідо)-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату



При перемішуванні до суміші 249 A (428мг, 1,98ммоль) та NaOAc (325мг, 3,96ммоль) в 2,5мл ацетону та 0,8мл води в атмосфері азоту при 0°C додають по краплях хлорацетилхлорид (0,17мл, 2,08ммоль) протягом 5хв. Одержану суміш перемішують при 0°C, витримуючи при цій температурі протягом 10хв., та при кімнатній температурі протягом 25хв. Суміш розбавляють 160мл етилацетату і промивають водою (2×40мл), насиченим розчином гідрокарбонату натрію (1×30мл) і розсоллом (1×30мл) Етилацетатну фракцію сушать (MgSO₄), фільтрують та випарюють під вакуумом з одер-

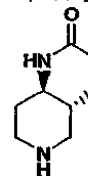
жанням 415мг (вихід: 72%) сполуки 249B. За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання =1,96хв. (Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,2% фосфорної кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та протоково-інжекційна $MC M^+ = 291$.

249C. Одержання (4aR,8aR)-rel-трет-бутил 2-оксо-гексагідро-1Н-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-6(7H)-карбоксилату



При перемішуванні до суміші 249B (410мг, 14,0ммоль) в 10мл сухого тетрагідрофурану в атмосфері азоту при кімнатній температурі додають 60% NaH (84,0мг, 2,10ммоль). Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 45хв. та гасять за допомогою 3мл насиченого розчину NH₄Cl. Суміш випарюють під вакуумом і розбавляють 40мл насиченого розчину NaHCO₃. Водний розчин екстрагують етилацетатом (3×60мл). Об'єднані етилацетатні екстракти промивають розсоллом (1×30мл). Етилацетатну фракцію сушать (MgSO₄), фільтрують та випарюють під вакуумом з одержанням 344мг (вихід: 96%) сполуки 249C. За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання =2,01хв. (Chromolith SpeedROD 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,2% фосфорної кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та $PX/MC M^+ = 257$.

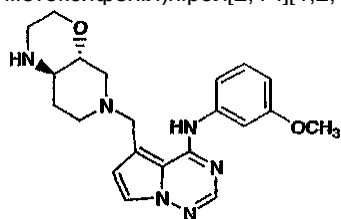
249D. Одержання (4aR,8aR)-rel-гексагідро-1Н-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-2(3H)-ону



При перемішуванні до суміші 249C (70,0мг, 0,027ммоль) в 1мл дихлорметану при кімнатній температурі додають трифтороцтову кислоту (2,00мл, 25,9ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. та випарюють під вакуумом з одержанням сирової сполуки 249D. Одержаний матеріал змішують з DMA для одержання 2мл запасного розчину та використовують в існуючому вигляді на наступній стадії реакції.

Сполуку 249 одержують з 249D за методикою, подібною до одержання сполуки 146. За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання =1,85хв. (колонка Phenomenex S5 C18-НС 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та $PX/MC M^+ + 1 = 409$.

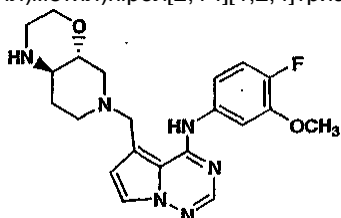
Приклад 250
5-(((4aR,8aR)-rel-Гексагідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-6(7H)-іл)метил)-N-(3-метоксифеніл)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін



При перемішуванні до суміші сполуки 249 (100мг, 0,24ммоль) при кімнатній температурі в 4мл сухого тетрагідрофурану додають по краплях 1М розчин LiAlH_4 в ефірі (0,70мл, 0,70ммоль). Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 70хв. та гасять додаванням 200мг броунмілериту і 200мг натрію сульфату декагідрату. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 50хв. Нерозчинні речовини відфільтровують і промивають метанолом (3×15мл). Фільтрат випарюють під вакуумом та очищують препаративною ВЕРХ з одержанням 78мг (вихід: 81%) сполуки 250. За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання =1,68хв. (колонка Phenomenex S5 C18-НС 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та $\text{PX/MS } M^+ + 1 = 395$.

Приклад 251

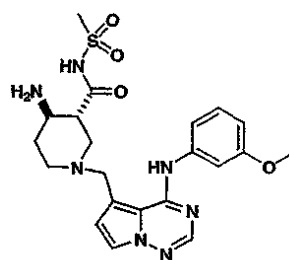
N-(4-Фтор-3-метоксифеніл)-5-(((4aR,8aR)-rel-гексагідро-1H-піrido[3,4-b][1,4]оксазин-6(7H)-іл)метил)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін



Сполуку 251 одержують з сполуки 249D за методикою, подібною до одержання сполуки 250. За даними аналітичної ВЕРХ сполука 251 має час утримання =1,64хв. (колонка Phenomenex S5 C18-НС 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та $\text{PX/MS } M^+ + 1 = 413$.

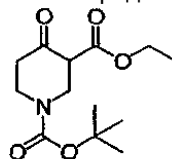
Приклад 252

(3R,4R)-4-Аміно-1-((4-((3-метоксифеніл)аміно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)-N-(метилсульфоніл)піперидин-3-карбоксамід



252

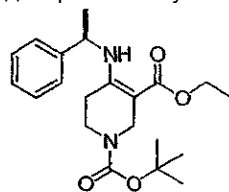
252A. Одержання 1-трет-бутил 3-етил 4-оксопіперидин-1,3-дикарбоксилату



252A

Розчин етил-4-оксопіперидин-3-карбоксилату (16,2г, 95ммоль) в CHCl_3 (160мл) обробляють розчином натрію гідрокарбонату (9,6г, 114ммоль) у воді (170мл). Одержану двофазну реакційну суміш обробляють розчином Woc_2O (20,7г, 95ммоль) в CHCl_3 (60мл). Одержану реакційну суміш кип'яють із зворотним холодильником протягом 18год., охолоджують до кімнатної температури і шари розділяють. Водну фракцію екстрагують хлороформом (2×100мл). Об'єднані органічні фракції сушать (сульфат натрію), фільтрують та випарюють з одержанням 22г (вихід: 86%) сполуки 252A у вигляді масла.

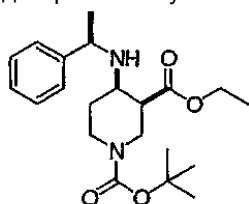
252B. Одержання (R)-1-трет-бутил-3-етил 4-(1-фенілетиламіно)-5,6-дигідро-піридин-1,3(2H)-дикарбоксилату



252B

Розчин сполуки 252A (22г, 81ммоль) в толуолі (400мл) обробляють (R)-1-фенілетанаміном (12,5мл, 97ммоль) та p-TsOH (1,5г). Реакційну суміш кип'яють із зворотним холодильником з пастою Діна-Старка протягом 23год. Суміш охолоджують до кімнатної температури, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (2×200мл) і розсолем (2×200мл). Об'єднані органічні фракції сушать (сульфат натрію), фільтрують та випарюють. Сирий матеріал фільтрують крізь шар діоксиду кремнію (100% дихлорметан) та випарюють з одержанням 14,7г (вихід: 49%) сполуки 252B у вигляді масла.

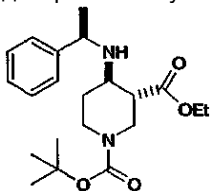
252C. Одержання (3S,4R)-1-трет-бутил 3-етил 4-((R)-1-фенілетиламіно)-піперидин-1,3-дикарбоксилату



252C

В трьохгорлу круглодонну колбу об'ємом 1л, обладнану механічною мішалкою і додатковою лійкою, вміщують сполуку 252B (14,7г, 39ммоль) та ацетонітрил (200мл) і оцтову кислоту (100мл). Розчин охолоджують до 0°C і протягом 2год. трьома порціями додають Na(OAc)₃BH (33,3г, 157ммоль). Після закінчення додавання реакційну суміш перемішують протягом двох годин при цій температурі. Потім суміш охолоджують до -10°C та повільно гасять додаванням 1н NaOH (100мл), 4н NaOH (100мл), 6н NaOH (100мл) з наступним додаванням 50% NaOH (50мл). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і шари розділяють. Водну фракцію екстрагують дихлорметаном (2×250мл) і об'єднані органічні фракції сушать (сульфат натрію), фільтрують та випарюють під вакуумом. Очищення флеш-хроматографією (градієнт суміші етилацетат/гексан від 10% до 30%) на силікагелі дає 6,0г (вихід: 41%) сполуки 252C.

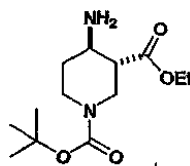
252D. Одержання (3R,4R)-1-трет-бутил 3-етил 4-((R)-1-фенілетиламіно)-піперидин-1,3-дикарбоксилату



252D

Розчин сполуки 252C (2,90г, 7,71ммоль) в етанолі (70мл) обробляють 21% розчином NaOEt в етанолі (7,5мл). Реакційну суміш нагрівають до 50°C, витримуючи при цій температурі протягом 3год., охолоджують до кімнатної температури і потім випарюють. Одержане масло переносять в дихлорметан (150мл), промивають 20% розчином NH₄Cl (2×50мл). Органічну фракцію сушать (Na₂SO₄) та випарюють до стану масла. Очищення флеш-хроматографією (градієнт етилацетату в гексані від 10% до 25%) на силікагелі дає 1,20г (вихід: 41%) сполуки 252D у вигляді масла.

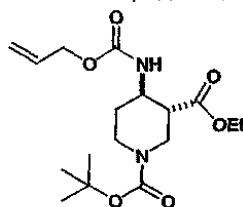
252E. Одержання (3R,4R)-1-трет-бутил 3-етил 4-амінопіперидин-1,3-дикарбоксилату.



252E

Розчин сполуки 252D (1,18г, 3,13ммоль) в метанолі (31мл) обробляють амонію форміатом (1,58г, 25,1ммоль) та 10% Pd/C Реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 14год., потім охолоджують до кімнатної температури. Одержану тверду речовину видаляють фільтрацією і промивають метанолом Фільтрат сушать (сульфат натрію) та випарюють при зниженому тиску з одержанням 0,82г (вихід: 96%) сполуки 252E у вигляді масла.

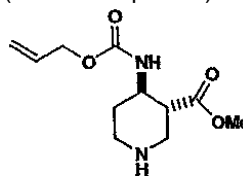
252F. Одержання (3R,4R)-1-трет-бутил 3-етил 4-амінопіперидин-1,3-дикарбоксилату



252F

Розчин сполуки 252E (0,80г, 2,94ммоль) в дихлорметані (29мл) при 0°C обробляють діізопропілетиламіном (0,41г, 3,23ммоль). Розчин алілхлорформіату (0,46г, 3,83ммоль) в дихлорметані (29мл) повільно додають протягом 30хв. Реакційну суміш перемішують при 0°C, витримуючи при цій температурі протягом 16год., потім повільно нагрівають до кімнатної температури. Одержаний розчин розбавляють дихлорметаном і промивають насиченим розчином натрію гідрокарбонату (2×50мл). Органічну фракцію сушать (натрію сульфат) та випарюють при зниженому тиску. Одержане масло очищують флеш-хроматографією (суміш етилацетат/гексан від 20% до 25%) на силікагелі з одержанням 0,88г (вихід: 84%) сполуки 252F у вигляді масла.

252G. Одержання (3R,4R)-метил 4-(алілоксикарбоніл)піперидин-3-карбоксилату

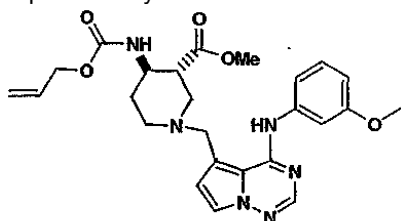


252G

Розчин сполуки 252F (0,87г, 2,44ммоль) в дихлорметані (12мл) обробляють трифтороцтовою кислотою (2,4мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішують при 0°C, витримуючи при цій температурі протягом 1год. потім дозволяють повільно нагріти-

ся до кімнатної температури. Перемішування продовжують при цій температурі протягом 5 год., випарюють, потім випарюють азеотропною перегонкою з метанолом і толуолом. Одержане масло очищують флеш-хроматографією (від 0% до 2% метанолу в дихлорметані) на силікагелі з одержанням 0,47г (вихід: 79%) сполуки 252G у вигляді масла.

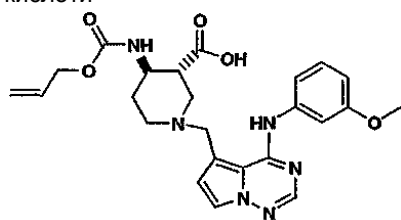
252H. Одержання (3R,4R)-Метил 4-(алілоксикарбоніл)-1-((4-(3-метоксифеніл-аміно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3-карбоксилату



252H

Суспензію сполуки 252G (0,21г, 0,87ммоль), 4-(3-метоксифеніламіно)-пірол[1,2,4]триазин-5-ілметилтриетиламонію броміду (0,40г, 0,87ммоль), та діізопропілетиламіну (0,11г, 0,87ммоль) в MeCN (15мл) нагрівають до 60°C, витримуючи при цій температурі протягом 1 год., і потім випарюють під вакуумом. Одержане масло очищують флеш-хроматографією (від 2% до 5% метанолу в дихлорметані) на силікагелі з одержанням 0,33г (вихід: 77%) сполуки 252H у вигляді твердої речовини.

252I. Одержання (3R,4R)-4-(алілоксикарбоніл)-1-((4-(3-метоксифеніламіно)-пірол[1,2-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3-карбонової кислоти

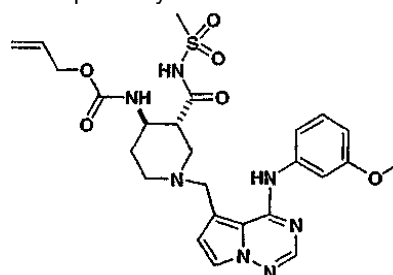


252I

Розчин сполуки 252H (0,33г, 0,67ммоль) в суміші метанол/тетрагідрофуран/вода (3/3/1/мл) обробляють літію гідроксиду моногідратом (0,25г, 6,7ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 14 год., нейтралізують до pH=7 насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату, потім випарюють до об'єму 1мл. Одержану суспензію розчиняють в метанолі та очищують препаративною ВЕРХ (YMC ODS-A 5мм, 20×100мм, розчинник А 10% MeOH-90% H₂O-0,1% трифтороцтової кислоти, розчинник В 90% MeOH-10% H₂O-0,1% трифтороцтової кислоти, градієнт 0-100 р 12хв.). Цільові фракції об'єднують та випарюють при зниженому тиску для видалення більшої частини метанолу, нейтралізують насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію до pH=7, та екстрагують етилацетатом

(2×50мл). Об'єднані органічні фракції сушать (Na₂SO₄) та випарюють з одержанням 0,30г (вихід: 94%) сполуки 252I у вигляді твердої речовини.

252J. Одержання аліл-(3R,4R)-1-((4-(3-метоксифеніламіно)пірол[1,2-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)-3-(метилсульфонілкарбамоїл)піперидин-4-ілкарбамату



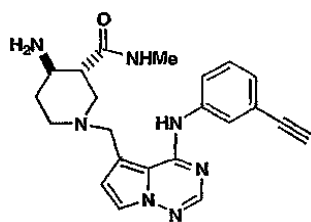
252J

Розчин сполуки 252I (0,30г, 0,63ммоль) в MeCN (6,2мл) обробляють диметиламінопіперидином (77мг, 0,63ммоль), DECI (0,18г, 0,94ммоль), з наступним додаванням метансульфонамідом (0,18г, 1,88ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом двох годин, гасять водою та випарюють. Одержану суспензію розчиняють в метанолі та очищують препаративною ВЕРХ (YMC ODS-A 5мм, 20×100мм, розчинник А 10% MeOH-90% H₂O-0,1% трифтороцтової кислоти, розчинник В 90% метанолу/10% води/0,1% трифтороцтової кислоти, градієнт 0-100% В, 12хв.). Цільові фракції об'єднують та випарюють під вакуумом, нейтралізують насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату до pH=10 та екстрагують етилацетатом (2×50мл). Об'єднані органічні фракції сушать (натрію сульфат) та випарюють з одержанням 0,22г (вихід: 62%) сполуки 252J у вигляді твердої речовини.

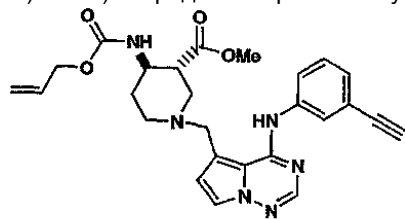
Розчин сполуки 252J (100мг, 0,18ммоль) в тетрагідрофурані (4мл, дегазований аргон) обробляють Pd(PPh₃)₄ (21мг, 0,018ммоль) та Et₃NH (33мг, 0,45ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 90хв., після чого випарюють. Одержану тверду речовину розчиняють в метанолі, очищують препаративною ВЕРХ (YMC ODS-A 5мм, 20×100мм, розчинник А 10% метанолу/90% води/0,1% трифтороцтової кислоти, розчинник В 90% метанолу/10% води/0,1% трифтороцтової кислоти, градієнт 0-100% В, 12хв.). Цільові фракції випарюють, нейтралізують насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію до pH=10 та екстрагують етилацетатом (2×50мл). Об'єднані органічні фракції сушать (натрію сульфат) та випарюють з одержанням 36мг (вихід: 42%) сполуки 252 у вигляді твердої речовини. За даними аналітичної ВЕРХ час утримання =1,62хв. (колонка Phenomenex Su C18 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,2% фосфорної кислоти, градієнт 4хв. контроль на довжині хвилі 220нм), [M+H]⁺=474.

Приклад 253

(3R,4R)-4-Аміно-1-((4-((3-етинілфеніл)аміно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)-N-метилпіперидин-3-карбоксамід

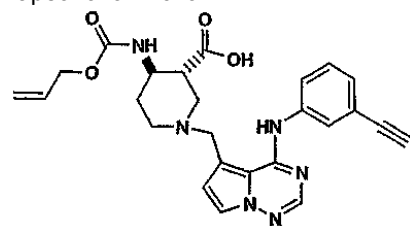
**253**

253A. Одержання (3R,4R)-метил 4-(алілоксикарбоніл)-1-((4-(3-етинілфеніл-аміно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3-карбоксилату

**253A**

Суспензію сполуки 252G (0,24г, 1,0ммоль), 4-(3-етинілфеніламіно)-пірол[1,2,4]триазин-5-ілметилтриетиламонію броміду (0,43г, 1,0ммоль) та діізопропілетиламіну (0,13г, 1,0ммоль) в MeCN (15мл) нагрівають до 60°C, витримуючи при цій температурі протягом 1год., після чого випарюють під вакуумом. Залишок очищують флеш-хроматографією (від 2% до 5% метанолу в дихлорметані) на силікагелі з одержанням 0,24г (вихід: 50%) сполуки 253A у вигляді твердої речовини.

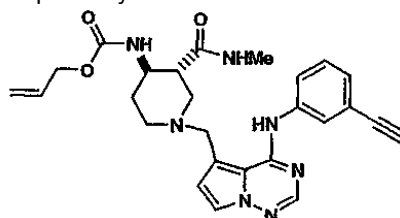
253B. Одержання (3R,4R)-4-(алілоксикарбоніл)-1-((4-(3-етинілфеніламіно)-пірол[1,2-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3-карбонової кислоти

**253B**

Розчин сполуки 253A (0,24г, 0,50ммоль) в суміші метанол/тетрагідрофуран/вода (3/3/1/мл) обробляють моногідратом гідроксиду літію (0,21г, 5,0ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують протягом 14год., нейтралізують до pH=7 насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату, потім випарюють. Одержану суспензію розчиняють в метанолі та очищують препаративною ВЕРХ (YMC ODS-A 5мкм, 20×100мм, розчинник А 10% метанолу/90% води/0,1% трифтороцтової кислоти, розчинник В 90% метанолу/10% води/0,1% трифтороцтової кислоти, градієнт 0-100% В, 12хв.). Цільові фракції випарюють,

нейтралізують насиченим розчином натрію гідрокарбонату до pH=7 та екстрагують етилацетатом (2×50мл). Об'єднані органічні фракції сушать (Na₂SO₄) та випарюють під вакуумом з одержанням 0,22г (вихід: 93%) сполуки 253B у вигляді твердої речовини.

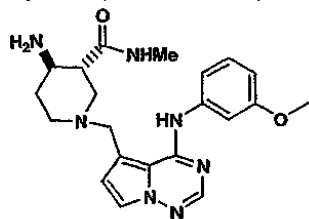
253C. Одержання аліл-(3R,4R)-1-((4-(3-етинілфеніламіно)пірол[1,2-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)-3-(метилкарбамоїл)піперидин-4-ілкарбамату

**253C**

Розчин сполуки 253B (0,22г, 0,46ммоль) в MeCN (4,6мл) обробляють діізопропілетиламіном (59мг, 0,46ммоль), бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фос фонію гексафторфосфатом (в даному описі має назву "реагент Вор") (0,36г, 0,69ммоль), і 2н метиламіном в тетрагідрофурані (0,70мл, 1,38ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом двох годин, гасять водою та випарюють. Одержану суспензію розчиняють в метанолі та очищують препаративною ВЕРХ (YMC ODS-A 5мкм, 20×100мм, розчинник А 10% MeOH-90% H₂O-0,1% трифтороцтової кислоти, розчинник В 90% MeOH-10% H₂O-0,1% трифтороцтової кислоти, градієнт 0-100% В, 12хв.). Цільові фракції випарюють, нейтралізують насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію до pH=10 та екстрагують етилацетатом (2×50мл). Об'єднані органічні фракції сушать (натрію сульфат) та випарюють під вакуумом з одержанням 0,21г (вихід: 92%) сполуки 253C у вигляді твердої речовини.

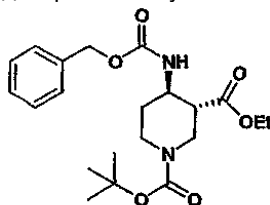
Розчин сполуки 253C (100мг, 0,20ммоль) в тетрагідрофурані (5мл, дегазований аргон) обробляють Pd(PPh₃)₄ (23мг, 0,020ммоль) та Et₂NH (37мг, 0,51ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 90хв., і потім випарюють. Одержану тверду речовину розчиняють в метанолі та очищують препаративною ВЕРХ (YMC ODS-A 5мкм, 20×100мм, розчинник А 10% MeOH-90% H₂O-0,1% трифтороцтової кислоти, розчинник В 90% MeOH-10% H₂O-0,1% трифтороцтової кислоти, градієнт 0-100% В, 12хв.). Цільові фракції випарюють, нейтралізують насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію до pH=10, та екстрагують етилацетатом (2×50мл). Об'єднані органічні фракції сушать (сульфат натрію) та випарюють під вакуумом з одержанням 36мг (вихід: 42%) сполуки 253 у вигляді твердої речовини. За даними аналітичної ВЕРХ час утримання =1,96хв. (колонка Phenomenex Su C18 4,6×50мм 10-90% водний метанол з вмістом 0,2% фосфорної кислоти, градієнт 4хв., контроль на довжині хвилі 220нм), [M+H]⁺=404.

Приклад 254
(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил}-N-метилпіперидин-3-карбоксамід



254

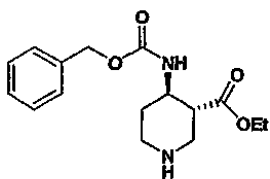
254A. Одержання (3R,4R)-1-трет-бутил 3-етил 4-(бензилоксикарбоніл)піперидин-1,3-дикарбоксилату



254A

Розчин сполуки 252E (180мг, 0,66ммоль) в дихлорметані (5мл) обробляють бензилоксихлорформіатом (0,1мл, 0,73ммоль) і триетиламіном (0,12мл, 0,86ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18год., розбавляють дихлорметаном (10мл) і промивають водою (2×10мл), 0,1н HCl (2×10мл), насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (2×10мл) і розсоллом (1×10мл). Органічну фракцію сушать (сульфат натрію), фільтрують та випарюють з одержанням 243мг (вихід: 91%) сполуки 254A у вигляді масла.

254B. Одержання (3R,4R)-етил 4-(бензилоксикарбоніл)піперидин-3-карбоксилату

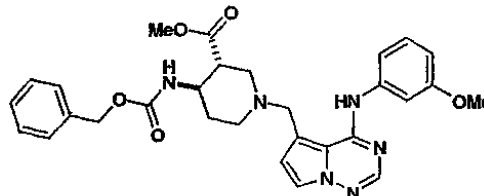


254B

Розчин сполуки 254A (243мг, 0,60ммоль) в дихлорметані (3мл) при 0°C обробляють трифтороцтовою кислотою (0,3мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом однієї години, потім випарюють до стану масла. Сирий амін розчиняють в етилацетаті (10мл), промивають насиченим водним розчином NaHCO₃ та сушать (сульфат натрію), фільтрують та випарюють під вакуумом. Продукт очищують флеш-хроматографією (10% метанол/дихлорметан) на

силикагелі з одержанням 95мг (вихід: 52%) сполуки 254B.

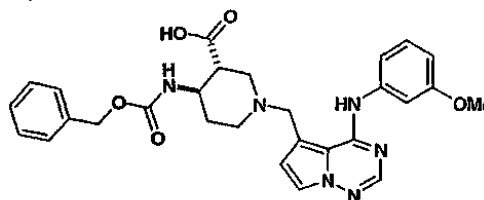
254C. Одержання (3R,4R)-метил 4-(бензилоксикарбоніл)-1-((4-(3-метоксифеніл)аміно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3-карбоксилату



254C

Суспензію N,N-діетил-N-((4-(3-метоксифеніламіно)пірол[1,2-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)етанамінію броміду (1,7г, 3,62ммоль) та 254B (1,06г, 3,6ммоль) в ацетонітрилі (75мл) обробляють діізопропілетиламіном (0,63мл, 3,6ммоль) та нагрівають до 55°C, витримуючи при цій температурі протягом 12год. Реакційну суміш випарюють, розчиняють в етилацетаті (100мл) і промивають водою (2×100мл). Сирий матеріал сушать (сульфат натрію), фільтрують та випарюють з одержанням 1,7г (вихід: 89%) сполуки 254C.

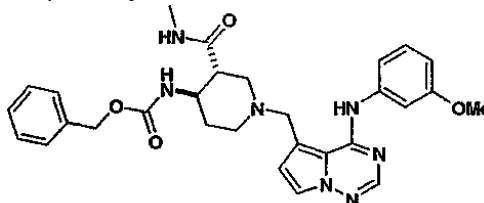
254D. Одержання (3R,4R)-4-(бензилоксикарбоніл)-1-((4-(3-метоксифеніламіно)пірол[1,2-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3-карбонової кислоти



254D

Сполуку 254D (1,67г, вихід: 100%) одержують з 254C (1,7г, 3,13ммоль) за методикою, подібною до способу, який використовували для сполуки 252I.

254E. Одержання бензил-(3R,4R)-1-((4-(3-метоксифеніламіно)пірол[1,2-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)-3-(метилкарбамоїл)піперидин-4-ілкарбамату



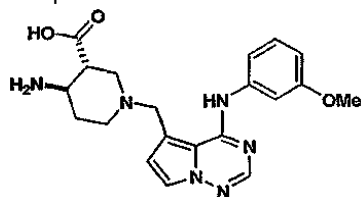
254E

Сполуку 254E (790мг, вихід: 54%) одержують з 254D (1,44г, 2,71ммоль) за методикою, подібною до способу, який використовували для сполуки 253C.

Розчин сполуки 254E (1,66г, 3,13ммоль) в метанолі (50мл) продавають аргеном протягом 30хв. додають 5% Pd/C (300мг). Реакційну суміш перемішують в атмосфері водню протягом 3год., потім фільтрують крізь шар броунмілериту. Фільтрат випарюють *in vitro* з одержанням 1,21г (вихід: 94%) сполуки 254 у вигляді твердої речовини. За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання =1,57хв. (YMC S5 ODS 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,2% фосфорної кислоти, градієнт 4хв., контроль на довжині хвилі 220нм), $[M+H]^+=410$.

Приклад 255

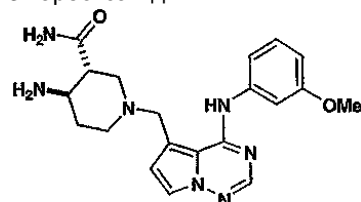
(3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}метил)піперидин-3-карбонова кислота



Сполуку 255 (33мг, вихід: 89%) одержують з 254D (50мг, 0,094ммоль) за методикою, подібною до використаної для сполуки 254. За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання =1,54хв. (YMC S5 ODS 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,2% фосфорної кислоти, градієнт 4хв., контроль на довжині хвилі 220нм). $[M-H]^+=397$.

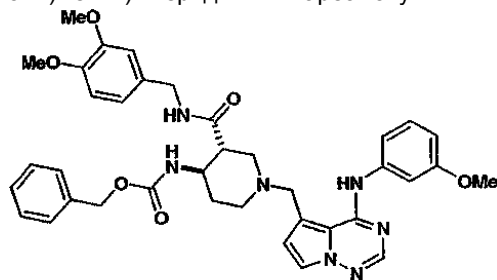
Приклад 256

(3R,4R)-4-Аміно-4-({4-[(3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}метил)піперидин-3-карбоксамід



256

256A. Одержання бензил-(3R,4R)-3-((3,4-диметоксибензил)карбамоїл)-1-((4-(3-метоксифеніламіно)пірол[1,2-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-4-ілкарбамату



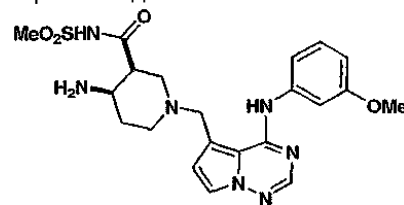
256A

Розчин сполуки 254D (150мг, 0,23ммоль) в диметилформаміді (5мл) обробляють 3,4-

диметоксибензиламіном (77мг, 0,46ммоль), діізопропілетиламіном (80мл, 0,46ммоль) і реагентом Бор (132мг, 0,25ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4год., потім виливають в етилацетат (25мл). Суміш промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 (3×25мл) та сушать (сульфат натрію), фільтрують та випарюють під вакуумом. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією (3% метанол/дихлорметан) на силікагелі з одержанням 174мг (вихід: 95%) сполуки 256A.

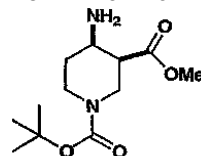
Розчин сполуки 256A (50мг, 0,06ммоль) в трифтороцтовій кислоті (3мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 5 днів. Реакційну суміш випарюють та очищують препаративною ВЕРХ з одержанням 7мг (вихід: 30%) сполуки 256 у вигляді твердої речовини. За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання =1,62хв. (YMC S5 ODS 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,2% фосфорної кислоти, градієнт 4хв., контроль на довжині хвилі 220нм), $[M+H]^+=396$.

Приклад 257 (3R,4R)-4-Аміно-1-({4-[(3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл}метил)-4-метилсульфоніл)піперидин-3-карбоксамід



257

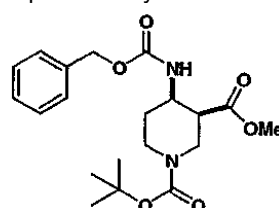
257A. Одержання (3S,4R)-1-трет-бутил-3-метил-4-амінопіперидин-1,3-дикарбоксилату



257A

Сполуку 257A (447мг, 63%) одержують за методикою, подібною до використаної для одержання сполуки 252E.

257B. Одержання (3S,4R)-1-трет-бутил-3-метил-4-(бензилоксикарбоніл)піперидин-1,3-дикарбоксилату

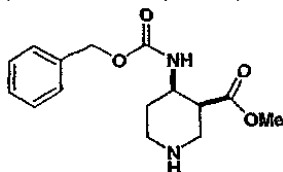


257B

Розчин сполуки 257A (447мг, 1,7ммоль) в дихлорметані (20мл) обробляють триетиламіном

(0,3мл, 2,2ммоль) з наступним додаванням бензилхлорформіату (0,27мл, 1,9ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують протягом 18год., потім промивають водою (25мл). Водну фракцію екстрагують дихлорметаном (25мл) та об'єднані органічні фракції промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, 0,1н HCl, і розсоллом. Органічну фракцію сушать (сульфат натрію), фільтрують та випарюють під вакуумом до стану масла. Сирий матеріал очищують флеш-хроматографією (30% етилацетат/гексан) на силікагелі з одержанням 411мг (вихід: 75%) сполуки 257B у вигляді масла.

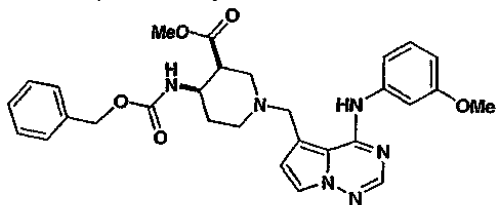
257C. Одержання (3S,4R)-Метил 4-(бензилоксикарбоніл)піперидин-3-карбоксилату



257C

Розчин сполуки 257B (411мг, 1,04ммоль) в дихлорметані (5мл) обробляють трифтороцтовою кислотою (0,5мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують протягом 5,0год., потім випарюють під вакуумом. Залишок розчиняють в етилацетаті (10мл) і промивають насиченим водним розчином NaHCO₃. Органічні фракції сушать (Na₂SO₄), фільтрують та випарюють під вакуумом з одержанням 365мг сполуки 257C у вигляді твердої речовини.

257D. Одержання (3S,4R)-Метил 4-((4-(3-метоксифеніламіно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3-карбоксилату

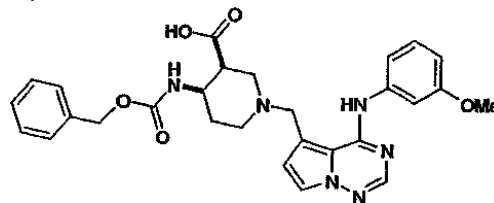


257D

Суспензію сполуки 257C (292мг, 0,62ммоль) та N,N-діетил-N-((4-(3-метоксифеніламіно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)етанамінію броміду (292мг, 0,62ммоль) в ацетонітрилі (10мл) обробляють діізопропілетиламіном (0,2мл, 1,24ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівають до 55°C, витримуючи при цій температурі протягом 3,0год., потім випарюють під вакуумом до сухого стану. Сирий залишок очищують флеш-хроматографією (30% етилацетат в гексані) на силікагелі з одержанням 269мг (вихід: 80%) сполуки 257D.

257E. Одержання (3S,4R)-4-(бензилоксикарбоніл)-1-((4-(3-метоксифеніламіно)-

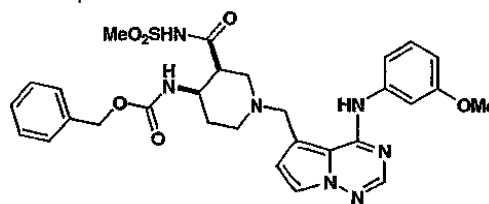
пірол[1,2-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)тперидин-3-карбонової кислоти



257E

Розчин сполуки 257D (200мг, 0,37ммоль) в суміші тетрагідрофуран/метанол (1:1,4мл) обробляють літію гідроксиду моногідратом (30мг, 0,74ммоль) у воді (1мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують протягом 8год., потім випарюють до 1мл. Залишок розбавляють водою (10мл) та екстрагують етилацетатом (3×10мл). Органічні фракції сушать (натрію сульфат), фільтрують та випарюють під вакуумом з одержанням 200мг (вихід: 100%) сполуки 257E у вигляді твердої речовини.

257F. Одержання (3S,4R)-1-((4-(3-метоксифеніламіно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)-3-(метилсульфонілкарбамоїл)піперидин-4-іл карбаматної кислоти

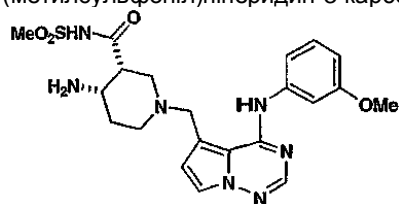


257F

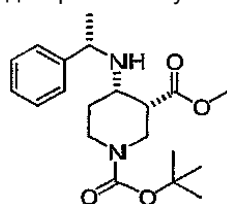
Розчин сполуки 257E (30мг, 0,06ммоль) в диметилформаміді (2мл) обробляють метансульфонамідом (11мг, 0,11ммоль), DMAP (7мг, 0,06ммоль) та EDAC (13мг, 0,07ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 48год. Одержану суспензію розбавляють етилацетатом (10мл), промивають розсоллом (3×10мл), насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (2×10мл), сушать (сульфат натрію), фільтрують та випарюють під вакуумом з одержанням 35мг сполуки 257F, яку застосовують без подальшого очищення.

Розчин сполуки 257F (35мг) в метанолі (3мл) обробляють 10% Pd/C (15мг) та перемішують в атмосфері водню протягом 3год. при кімнатній температурі. Суспензію фільтрують крізь нейлоновий фільтр і фільтрат випарюють. Сирий матеріал очищують препаративною ВЕРХ з одержанням 12мг сполуки 257 у вигляді твердої речовини. За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання =1,77хв. (YMC S5 ODS 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,2% фосфорної кислоти, градієнт 4хв., контроль на довжині хвилі 220нм) [M+H]⁺=474.

Приклад 258
(3R,4S)-4-Аміно-1-((4-[(3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)-N-(метилсульфоніл)піперидин-3-карбоксамід

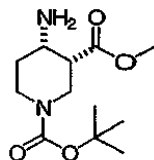
**258**

258A. Одержання (3R,4S)-1-трет-бутил 3-метил-4-((S)-1-фенілетиламіно)-піперидин-1,3-дикарбоксилату

**258A**

Сполуку 258A одержують за способом, подібним до описаного для одержання 252С, з використанням відповідних початкових матеріалів.

258В. Одержання (3R,4S)-1-трет-бутил-3-метил-4-амінопіперидин-1,3-дикарбоксилату

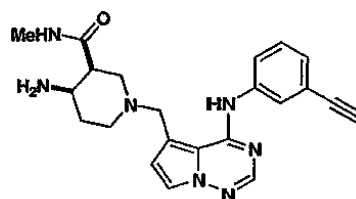
**258B**

Сполуку 258В одержують у відповідності до методик, описаних у Прикладі 257, з використанням відповідних початкових матеріалів.

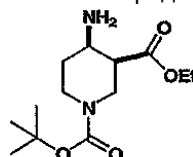
Сполуку 258 одержують з 258В за способом, подібним до описаного для 257. Сполука 258 за даними аналітичної ВЕРХ має час утримання =1,77хв. (YMC S5 ODS 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,2% фосфornoї кислоти, градієнт 4хв., контроль на довжині хвилі 220нм) [M+H]⁺=474.

Приклад 259

(3S,4R)-4-Аміно-1-((4-[(3-етинілфеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)-N-метилпіперидин-3-карбоксамід

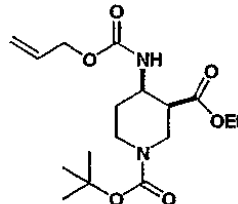
**259**

259А. Одержання (3S,4R)-1-трет-бутил-3-етил-4-амінопіперидин-1,3-дикарбоксилату

**259A**

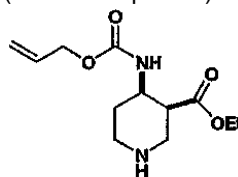
Розчин сполуки 252С (2,6г, 6,9ммоль) в етанолі (100мл) обробляють амонію форміатом (3,5г, 55,3ммоль) та 10% Pd/C (390мг). Реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 3год. Одержану суспензію фільтрують крізь шар бромнілєриту та випарюють під вакуумом з одержанням 1,8г (вихід: 96%) сполуки 259А у вигляді твердої речовини.

259В. Одержання ((3S,4R)-1-трет-бутил 3-етил 4-(алілоксикарбоніл)піперидин-1,3-дикарбоксилату

**259B**

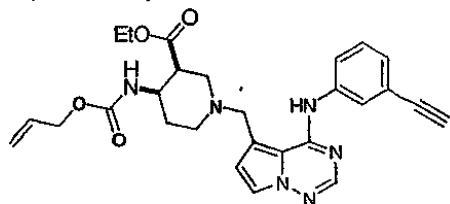
Розчин сполуки 259А (900мг, 3,3ммоль) в дихлорметані (20мл) обробляють триетиламіном (0,64мл, 4,62ммоль) та алілхлорформіатом (0,35мл, 3,96ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішують протягом 4год., потім промивають 0,1н HCl (2×10мл), 1н NaOH (2×10мл) і розсолон (10мл). Органічну фракцію сушать (Na₂SO₄), фільтрують та випарюють під вакуумом з одержанням 680мг (вихід: 58%) сполуки 259В у вигляді масла.

259С. Одержання (3S,4R)-етил 4-(алілоксикарбоніл)піперидин-3-карбоксилату

**259C**

Розчин сполуки 259B (680мг, 1,9ммоль) в дихлорметані (10мл) обробляють трифтороцтовою кислотою (1мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують протягом 16год., потім випарюють. Залишок розчиняють в етилацетаті (20мл) і промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (2×20мл), сушать (натрію сульфат), фільтрують та випарюють під вакуумом з одержанням 170мг сполуки 259C.

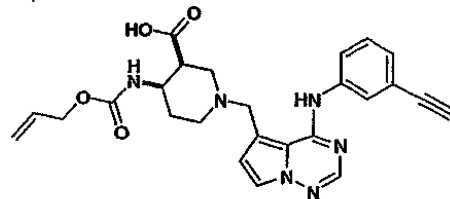
259D. Одержання (3S,4R)-метил 4-(алілоксикарбоніл)-1-((4-(3-етинілфеніламіно)-пірол[1,2-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3-карбоксилату



259D

Суспензію сполуки 259C (50мг, 0,2ммоль) та N,N-діетил-N-((4-(3-етинілфеніламіно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)етанамінію броміду (82мг, 0,18ммоль) в ацетонітрилі (2мл) обробляють діізопропілетиламіном (31мл, 0,18ммоль). Суміш нагрівають до 65°C, витримуючи при цій температурі протягом 6,0год., охолоджують до кімнатної температури та випарюють. Сирий матеріал очищують радіальною хроматографією (SiO₂, пластина 2мм, градієнт від 100% дихлорметану до 1% метанолу в дихлорметані) з одержанням 63мг (вихід: 70%) сполуки 259D.

259E. Одержання (3S,4R)-4-(алілоксикарбоніл)-1-((4-(3-етинілфеніламіно)-пірол[1,2-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3-карбонової кислоти

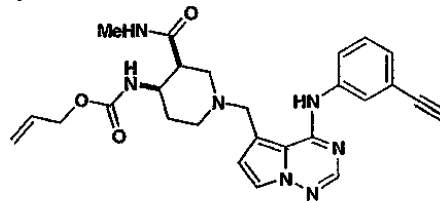


259E

Розчин сполуки 259D (63мг, 0,13ммоль) в тетрагідрофурані/MeOH (1:1,4мл) обробляють розчином літію гідроксиду моногідрату (17мг, 0,39ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують протягом 18год., потім випарюють до об'єму 0,5мл. Залишки розбавляють водою (5мл) та доводять рН до 6 насиченим водним розчином NH₄Cl. Суміш екстрагують етилацетатом (2×10мл), органічні фракції сушать (натрію сульфат) фільтрують та випарюють під вакуумом з одержанням 56мг (вихід: 92%) сполуки 259E.

259F. Приготування аліл-(3S,4R)-1-((4-(3-етинілфеніламіно)пірол[1,2-f][1,2,4]-триазин-5-

ілметил-5-метилкарбамоїл)піперидин-4-іл карбамату



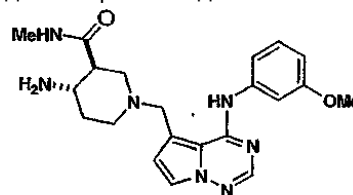
259F

Розчин сполуки 259E (56мг, 0,12ммоль) в диметилформаміді (3мл) обробляють послідовно метиламіном (2М в тетрагідрофурані, 0,12мл, 0,24ммоль), діізопропілетиламіном (0,02мл, 0,12ммоль) і реактивом Бор (68мг, 0,13ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 18год. при кімнатній температурі. Одержану суміш розбавляють етилацетатом (25мл), промивають розсолем (3×15мл), сушать (натрію сульфат), фільтрують та випарюють під вакуумом. Сиру сполуку 259E (71мг) застосовують без подальшого очищення.

Розчин сполуки 259F (71мг, 0,15ммоль) в тетрагідрофурані (3мл) дегазують за допомогою аргону та обробляють діетиламіном (28мг, 0,38ммоль) і Pd(PPh₃)₄ (17мг, 0,02ммоль). Реакційну суміш перемішують в атмосфері аргону протягом 2,0год., потім випарюють під вакуумом та очищують препаративною ВЕРХ з одержанням 14мг сполуки 259. За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання =2,10хв. (YMC S5 ODS 4,6×50мм, 10-90% водного метанолу, що містить 0,2% фосфорної кислоти, градієнт 4хв., контроль на довжині хвилі 220нм) [M+H]⁺=404.

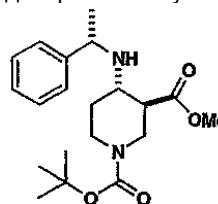
Приклад 260

(3S,4S)-4-Аміно-1-((4-(3-метоксифеніламіно)пірол[1,2-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)-N-метилпіперидин-3-карбоксамід



260

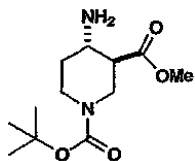
260A. Одержання (3S,4S)-1-трет-бутил-3-метил 4-((S)-1-фенілетиламіно)-піперидин-1,3-дикарбоксилату



260A

Розчин сполуки 258A (4,50г, 12,4ммоль) в метанолі (124мл) при кімнатній температурі обробляють 25% NaOMe в метанолі (8,04мл). Одержану реакційну суміш нагрівають до 50°C, витримуючи при цій температурі протягом 3,0год., охолоджують до кімнатної температури, і потім випарюють під вакуумом. Масляний залишок розчиняють в дихлорметані (200мл), і промивають 20% NH₄Cl (2×5мл). Органічну фракцію сушать над сульфатом натрію та випарюють під вакуумом. Залишок очищують флеш-хроматографією (10 до 25% етилацетат/гексан) на силікагелі з одержанням 1,50г (вихід: 30%) сполуки 260A у вигляді масла.

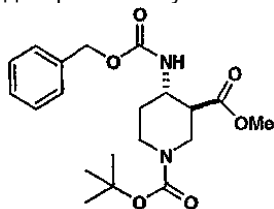
260B. Одержання (3S,4S)-1-трет-бутил-3-метил-4-амінопіперидин-1,3-дикарбоксилату



260B

Розчин сполуки 260A (1,10г, 3,03ммоль) в метанолі (31мл) при кімнатній температурі обробляють амонію форміатом (1,51г, 24,3ммоль) та 10% Pd/C (110мг). Реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 14год., потім охолоджують до кімнатної температури. Твердий матеріал видаляють фільтрацією і промивають метанолом. Фільтрат випарюють під вакуумом з одержанням 0,75г (вихід: 96%) сполуки 260B у вигляді масла.

260C. Одержання (3S,4S)-1-трет-бутил 3-метил 4-(бензилоксикарбоніл)піперидин-1,3-дикарбоксилату

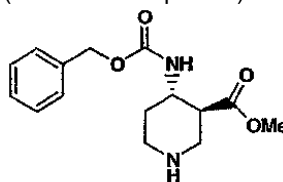


260C

126

Розчин сполуки 260B (0,75г, 2,90ммоль) в дихлорметані (30мл) при 0°C обробляють триетиламіном (0,35г, 3,48ммоль) та N-(бензилоксикарбонілокси)сукцинімідом (0,72г, 2,90ммоль). Реакційній суміші дозволяють нагрітися до кімнатної температури та перемішують протягом 16год. Реакційну суміш розбавляють дихлорметаном, промивають 10% лимонною кислотою (2×50мл), потім насиченим розчином натрію гідрокарбонату (2×50мл). Органічну фракцію сушать над натрію сульфатом та випарюють під вакуумом з одержанням 1,01г (вихід: 89%) сполуки 260C у вигляді масла, яке використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

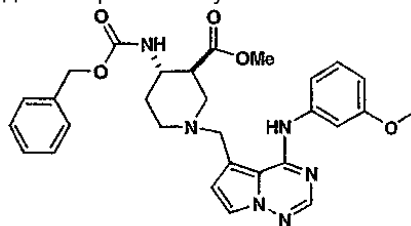
260D. Одержання (3S,4S)-метил 4-(бензилоксикарбоніл)піперидин-3-карбоксилату



260D

Розчин сполуки 260C (1,01г, 2,58ммоль) в дихлорметані (50мл) при 0°C обробляють трифтороцтовою кислотою (5мл). Реакційну суміш перемішують при 0°C, витримуючи при цій температурі протягом 1,0год. потім дозволяють повільно нагрітися до кімнатної температури та перемішують ще протягом 2,0год. Суміш випарюють, потім випарюють азеотропною перегонкою з метанолом і толуолом. Залишок розчиняють в дихлорметані і промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію (2×50мл). Органічну фракцію сушать над сульфатом натрію та випарюють під вакуумом з одержанням 0,61г (вихід: 81%) сполуки 260D у вигляді масла, яке використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

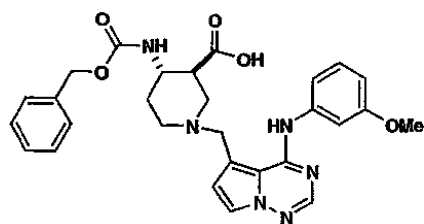
260E. Одержання (3S,4S)-метил 4-(бензилоксикарбоніл)-1-((4-(3-метоксифеніламіно)пірол[1,2-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3-карбоксилату



260E

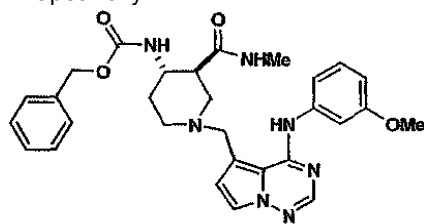
Реакційну суміш сполуки 260D (0,18г, 0,61ммоль), 4-(3-метоксифеніламіно)пірол[1,2,4]триазин-5-ілметил триетиламонію броміду (0,29г, 0,61ммоль), та діізопропілетиламіну (79мг, 0,61ммоль) в MeCN (6мл) нагрівають до 55°C, витримуючи при цій температурі протягом 12год., та випарюють під вакуумом. Залишок розчиняють в дихлорметані і промивають водою (2×50мл). Дихлорметанову фракцію сушать над сульфатом натрію та випарюють під вакуумом з одержанням 0,33г (вихід: 99%) сполуки 260E у вигляді масла, яке використовують на наступній стадії без подальшого очищення. (M+H)⁺=545

260F. Одержання (3S,4S)-4-(бензилоксикарбоніл)-1-((4-(3-метоксифеніламіно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3-карбонової кислоти

**260F**

Розчин сполуки 260E (95мг, 0,18ммоль) в суміші метанол/тетрагідрофуран/вода (1:1:0,5мл) при кімнатній температурі обробляють літію гідроксиду моногідратом (75мг, 1,8ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 18год., гасять насиченим розчином NH_4Cl (5мл), та екстрагують етилацетатом ($3 \times 15\text{мл}$). Етилацетатну фракцію сушать над сульфатом натрію та випарюють під вакуумом з одержанням 80мг (вихід: 89%) сполуки 260F у вигляді плівки, яку використовують на наступній стадії без подальшого очищення. Мас-спектр $(\text{M}+\text{H})^+ = 531$

260G. Одержання бензил (3S',4S)-1-((4-(3-метоксифеніламіно)пірол[1,2-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)-3-(метилкарбамоіл)піперидин-4-ілкарбамату

**260G**

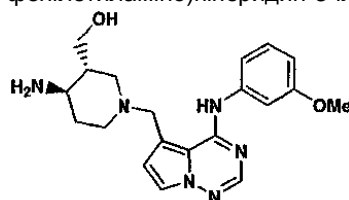
Розчин сполуки 260F (40мг, 0,075ммоль) в диметилформаміді (0,8мл) при кімнатній температурі обробляють діізопропілетиламіном (10мг, 0,075ммоль), реагентом Вор (59мг, 0,11ммоль), потім 2н метиламіном в тетрагідрофурані (0,12мл, 0,23ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 16год., гасять водою та випарюють. Одержану суспензію розчиняють в метанолі та очищують препаративною ВЕРХ (YMC ODS-A 5мкм, $20 \times 100\text{мм}$, розчинник А 10% MeOH-90% H_2O -0,1% трифтороцтової кислоти, розчинник В 90% MeOH-10% H_2O -0,1% трифтороцтової кислоти, градієнт 0-100% В, 12хв.). Цільові фракції випарюють для видалення більшої частини метанолу, нейтралізують насиченим розчином натрію гідрокарбонату до pH10 та екстрагують етилацетатом ($2 \times 50\text{мл}$). Об'єднані органічні фракції сушать над натрію сульфатом та випарюють під вакуумом з одержанням 38мг (вихід: 93%) сполуки 260G у вигляді твердої речовини. Мас-спектр $(\text{M}+\text{H})^+ = 544$.

Розчин сполуки 260G (38мг, 0,070ммоль) в метанолі (2мл) при кімнатній температурі обробляють 5% Pd/C (10мг). Реакційну суміш перемішують в атмосфері водню протягом 16год. Каталізатор видаляють фільтрацією. Фільтрат випарюють під вакуумом з одержанням 25мг (вихід: 87%) сполуки

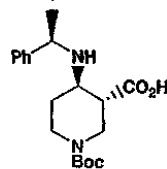
260 у вигляді твердої речовини. За даними аналітичної ВЕРХ час утримання = 1,71хв. (колонка Phenomenex Su C18 $4,6 \times 50\text{мм}$, 10-90% водний метанол з вмістом 0,2% фосфорної кислоти, градієнт 4хв., контроль на довжині хвилі 220нм). Мас-спектр $(\text{M}+\text{H})^+ = 410$.

Приклад 261

((3R,4R)-1-((4-(3-Метоксифеніламіно)пірол[2,1-f][1,2,4]-триазин-5-іл)метил)-4-((R)-1-фенілетиламіно)піперидин-3-іл)метанол

**261**

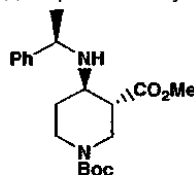
261A. Одержання (3R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-((R)-1-фенілетиламіно)піперидин-3-карбонової кислоти

**261A**

Суміш сполуки 252D (460мг, 1,22ммоль) та NaOEt (1,25мл, 21% мас. в етанолі) в етанолі (10мл) перемішують при 50°C , витримуючи при цій температурі протягом 3год., потім при кімнатній температурі протягом приблизно 48год.

Реакційну суміш випарюють під вакуумом з наступним додаванням води. Суміш підкислюють 1н HCl до pH4-5, тверду речовину відокремлюють фільтрацією, промивають водою та сушать з одержанням 300мг (вихід: 71%) сполуки 252A. За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання = 2,065хв. (колонка Chromolith SpeedROD $4,5 \times 50\text{мм}$, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм). Мас-спектр $(\text{M}+1)^+ = 349$.

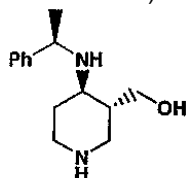
261B. Одержання (3R,4R)-1-трет-бутил 3-метил 4-((R)-1-фенілетиламіно)піперидин-1,3-дикарбоксилату

**261B**

До розчину сполуки 261A (280мг, 0,80ммоль) в 6мл суміші дихлорметан/MeOH 1:1 додають розчин TMSCHN_2 (0,82мл, 1,64ммоль, 2н в гексані). Суміш перемішують при кімнатній температурі

протягом 30хв., потім випарюють під вакуумом та очищують флеш-хроматографією (гексан/етилацетат: 80:20) на силікагелі з одержанням сполуки 261B у вигляді масла. За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання =2,187хв. (колонка Chromolith SpeedROD 4,5×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм). Мас-спектр $(M+1)^+ = 363$.

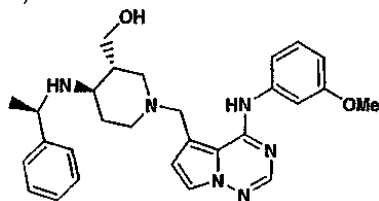
261C. Одержання ((3R,4R)-4-((R)-1-фенілетиламіно)-піперидин-3-іл)метанолу



261C

До розчину сполуки 261B (270мг, 0,75ммоль) додають LiBH_4 (15,5мг, 0,71ммоль). Суміш кип'яють із зворотним холодильником протягом 1,0год. ВЕРХ показує наявність деякої кількості початкового матеріалу. Додають ще LiBH_4 (15,5мг, 0,71ммоль) і суміш нагрівають ще протягом 2,0год. Після охолодження до кімнатної температури, додають льодяну воду та суміш випарюють під вакуумом для видалення тетрагідрофурану. Водний залишок екстрагують етилацетатом (3х) та об'єднані екстракти сушать (сульфат натрію), та випарюють під вакуумом. Залишок переносять в 2мл дихлорметану і додають 2мл трифтороцтової кислоти. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв. Суміш випарюють під вакуумом, з наступним висушуванням під глибоким вакуумом протягом ночі з одержанням сполуки 261C у вигляді масла. За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання =0,590хв. (колонка Chromolith SpeedROD 4,5×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та $\text{PX/MS } M^+ + 1 = 235$. Одержаний матеріал застосовують безпосередньо на наступній стадії реакції без подальшого очищення.

261D. Одержання ((3R,4R)-1-((4-(3-метоксифеніламіно)пірол[2,1-f][1,2,4]-триазин-5-іл)метил)-4-((R)-1-фенілетиламіно)піперидин-3-іл)метанол



261D

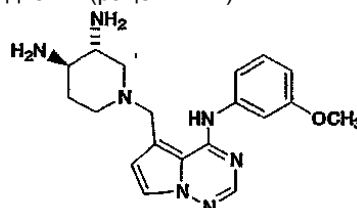
Сполуку 261D одержують із сполуки 261C за методикою, подібною до способу, який використовували для одержання сполуки 146E. За даними аналітичної ВЕРХ сполука 261D має час утримання =1,761хв. (колонка Chromolith SpeedROD 4,5×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1%

трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та $\text{PX/MS } M^+ + 1 = 487$.

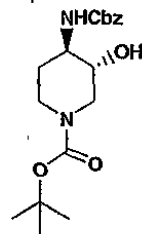
Суміш сполуки 261D (160мг, 0,33ммоль), 10% Pd/C (39мг) і амонію формиату (166мг, 2,63ммоль) в метанолі (15мл) кип'яють із зворотним холодильником протягом 1,0год. Після охолодження до кімнатної температури каталізатор видаляють фільтрацією і фільтрат випарюють під вакуумом. Залишок розчиняють у воді, підлучують водним розчином гідрокарбонату натрію та екстрагують етилацетатом (3х). Об'єднані екстракти сушать (Na_2SO_4) та випарюють під вакуумом з одержанням 64мг (вихід: 51%) сполуки 261 у вигляді твердої речовини (64мг, 51%). За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання =1,137хв. (колонка Chromolith SpeedROD 4,5×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та $\text{PX/MS } M^+ + 1 = 383$.

Приклад 262

(3R,4R)-1-((4-((3-Метоксифеніл)аміно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3,4-діамін (рацемічний)



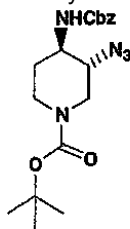
262A. Одержання (3R,4R)-трет-бутил-4-(бензилоксикарбоніл)-3-гідроксіпіперидин-1-карбоксилату



262A

При перемішуванні до суміші сполуки 249A (1,40г, 6,47ммоль) в 10мл дихлорметану додають Et_3N (1,08мл, 7,76ммоль), з наступним додаванням Cbz-OSu (1,69г, 6,80ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16год., після чого і потім розбавляють 300мл етилацетату. Органічну фракцію промивають 5% розчином лимонної кислоти (2×40мл), 5% розчином K_2CO_3 (2×40мл) і розсолем (40мл) та сушать (MgSO_4). Залишок фільтрують та випарюють під вакуумом з одержанням 2,25г (вихід: 99%) сполуки 262A. За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання =3,02хв. (колонка Phenomenex S5 C18-NC 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та $\text{PX/MS } M^+ + 1 = 351$.

262B/C. Одержання (3R,4R)-трет-бутил-3-азидо-4-(бензилоксикарбоніл)піперидин-1-карбоксилату

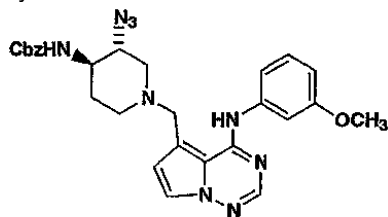


262B (цис)

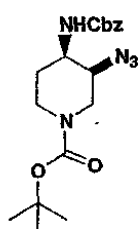
Діастереомер А

При перемішуванні до розчину сполуки 262A (2,23г, 6,36ммоль) та Et_3N (1,20мл, 0,83ммоль) в 30мл дихлорметану в атмосфері азоту при 0°C протягом 5хв. додають метансульфонілхлорид (0,49мл, 6,36ммоль). Суміш перемішують при 0°C , витримуючи при цій температурі протягом 35хв. і потім розбавляють 40мл дихлорметану. Суміш промивають водою (2×25мл), розсол (20мл) та сушать (MgSO_4). Суміш фільтрують та випарюють під вакуумом з одержанням сирого мезилату. До мезилату в 20мл диметилсульфоксиду додають NaN_3 (1,65г, 25,5ммоль). Суміш нагрівають до 90°C , витримуючи при цій температурі протягом 17год., та охолоджують до кімнатної температури. Суміш розбавляють 200мл етилацетату і промивають водою (4×200мл), насиченим розчином натрію гідрокарбонату (40мл), розсол (40мл) та сушать (MgSO_4). Фільтрація та випарювання під вакуумом з наступною флеш-хроматографією (15-50% етилацетат в гексані) на силікагелі дають 696мг (29%) сполуки 262B (Діастереомер А, $R_f=0,65$) та 262C (Діастереомер В, $R_f=0,70$). За даними аналітичної ВЕРХ сполука 262B має час утримання =3,51хв. (колонка Phenomenex S5 C18-НС 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., здійснюють контроль при 220нм) та $\text{PX/MC } M^++1=376$ 262C за даними аналітичної ВЕРХ час утримання =3,51хв. (колонка Phenomenex S5 C18-НС 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та $\text{PX/MC } M^++1=376$

262D. Одержання бензил (3R,4R)-3-азидо-1-((4-(3-метоксифеніламіно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-4-іл карбамату



262D



262C (транс)

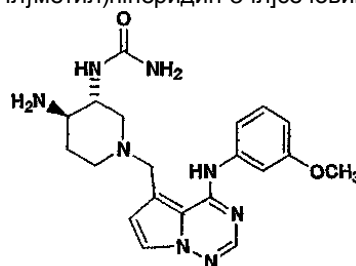
Діастереомер В

Сполуку 262D одержують з сполуки 262B за методикою, подібною до описаної для одержання сполуки 247A. За даними аналітичної ВЕРХ сполука 262D має час утримання =2,96хв. (колонка Phenomenex S5 C18-НС 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та $\text{PX/MC } M^++1=528$

Сполуку 262 одержують з сполуки 262D за методикою, подібною до описаної для одержання сполуки 249A. За даними аналітичної ВЕРХ сполука 262 має час утримання =1,27хв. (колонка Phenomenex S5 C18-НС 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та $\text{PX/MC } M^++1=368$.

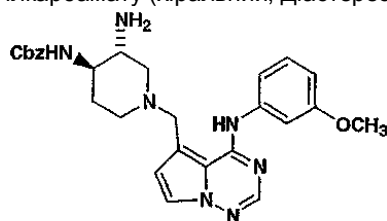
Приклад 263

N-[(3R,4R)-4-Аміно-1-((4-(3-метоксифеніламіно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3-іл]сечовина (рацемічна)



263

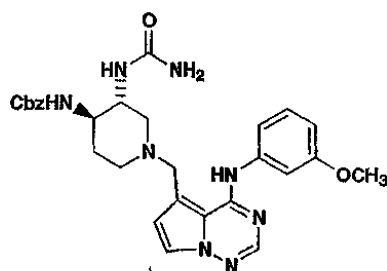
263A. Одержання бензил (3R,4R)-3-аміно-1-((4-(3-метоксифеніламіно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-4-ілкарбамату (хіральний, Діастереомер А):



263A

Сполуку 263A одержують з сполуки 262C за методикою, подібною до описаної в способі, який використовували для одержання сполуки 146E. За даними аналітичної ВЕРХ сполука 263A має час утримання =2,71хв. (колонка Phenomenex S5 C18-НС 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та $\text{PX/MC } M^++1=502$.

263B. Одержання бензил-(3R,4R)-1-((4-(3-метоксифеніламіно)пірол[1,2-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)-3-уреїдопіперидин-4-ілкарбамату

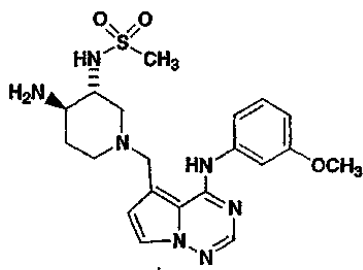
**263B**

При перемішуванні до суміші сполуки 263A (77,0мг, 0,15ммоль) в 2мл дихлорметану при 0°C додають трихлорацетилізотиоціанат (28,9мг, 0,18ммоль). Суміш перемішують при 0°C, витримуючи при цій температурі протягом 30хв., та додають 1мл метанолу. Одержану суміш потім випарюють під вакуумом з одержанням сирого масла. Одержаний сирий матеріал розчиняють в 3мл метанолу та додають 2мл 20% розчину K_2CO_3 . Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год., потім розбавляють 10мл води. Випарюють під вакуумом для видалення метанолу і потім екстрагують етилацетатом (3×15мл). Об'єднані етилацетатні екстракти промивають розсолем (10мл) та сушать ($MgSO_4$). Фільтрація з наступним випарюванням під вакуумом дає 70мг (вихід: 84%) сполуки 263B. За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання =2,51хв. (колонка Phenomenex S5 C18-НС 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та РХ/МС $M^+ + 1 = 545$.

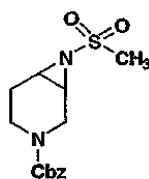
Сполуку 263 одержують з сполуки 263B за способом, подібним до описаного для сполуки 249A. За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання =1,32хв. (колонка Phenomenex S5 C18-НС 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та РХ/МС $M^+ + 1 = 411$.

Приклад 264

N-[(3R,4R)-4-Аміно-1-((4-[(3-метоксибеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід (рацемічний)

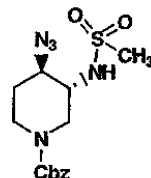
**264**

264A. Одержання бензил-7-(метилсульфоніл)-3,7-діаза-біцикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилату (рацемат)

**264A**

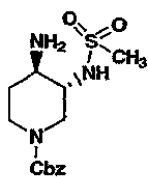
При перемішуванні до суміші бензил-3,7-діаза-біцикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилату (410мг, 1,77ммоль, виготовлений, як описано в Tetrahedron Letters, 43(23), 4289-4293, 2002) в 5мл дихлорметану додають триетиламін (0,74мл, 5,31ммоль), з наступним додаванням метансульфонілхлориду (0,18мл, 2,30ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2,5год. і потім розбавляють 120мл етилацетату. Одержану суміш промивають 5% розчином лимонної кислоти (3×30мл), насиченим розчином гідрокарбонату натрію (30мл), і розсолем (30мл). Органічну фракцію сушать ($MgSO_4$), фільтрують та випарюють під вакуумом з кількісним одержанням сполуки 264A. За даними аналітичної ВЕРХ час утримання =2,56хв. (колонка Phenomenex S5 C18-НС 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та РХ/МС $M^+ + Na = 333$.

264B. Одержання (3R,4R)-rel-бензил 4-азидо-3-(метилсульфонамід)піперидин-1-карбоксилату

**264B**

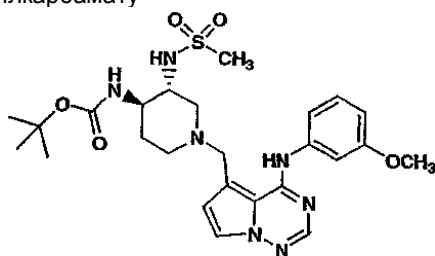
При перемішуванні до суміші сполуки 264A (549мг, 1,77ммоль) в 4мл диметилсульфоксиду додають NaN_3 (458мг, 7,08ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. і розбавляють 80мл етилацетату. Суміш промивають водою (3×100мл), насиченим розчином гідрокарбонату натрію (40мл) і розсолем (40мл). Етилацетатну фракцію сушать ($MgSO_4$), фільтрують та випарюють під вакуумом з одержанням 530мг (вихід: 85%) сполуки 264B. За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання =2,90хв. (колонка Phenomenex S5 C18-НС 4,6×50мм, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та РХ/МС $M^+ + 1 = 354$.

264C. Одержання (3R,4R)-rel-бензил 4-аміно-3-(метилсульфонамід)піперидин-1-карбоксилату

**264C**

При перемішуванні до суміші сполуки 264B (530мг, 1,50ммоль) в 6мл тетрагідрофурану та 1мл води додають Pn_3P (900мг, 3,43ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 70°C , витримуючи при цій температурі протягом 15год., та охолоджують до кімнатної температури. Одержану суміш випарюють під вакуумом, розбавляють 15мл 2н розчину HCl і потім промивають хлороформом ($3 \times 20\text{мл}$). Водний шар підлучують до pH12 додаванням 50% розчину NaOH , насичують NaCl і потім екстрагують етилацетатом ($3 \times 25\text{мл}$). Об'єднані етилацетатні екстракти промивають розсолем (15мл), сушать (MgSO_4), фільтрують та випарюють під вакуумом з одержанням 490мг (вихід: 100%) сполуки 264C. За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання $\approx 1,67\text{хв.}$ (колонка Phenomenex S5 C18-НС $4,6 \times 50\text{мм}$, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та $\text{PX/MC } M^+ + 1 = 328$.

264D. Одержання трет-бутил (3R,4R)-rel-1-((4-(3-метоксифеніламіно)пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)-3-(метилсульфонамідо)піперидин-4-ілкарбамату

**264D**

При перемішуванні до розчину сполуки 264C (490мг, 1,50ммоль) в 6мл дихлорметану додають Et_3N (0,63мл, 4,50ммоль) з наступним додаванням ди-тетра-бутил-дикарбонату (390мг, 1,80ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3год. Суміш розбавляють 60мл етилацетату, промивають насиченим розчином натрію гідрокарбонату ($2 \times 15\text{мл}$) і розсолем (15мл). Органічну фракцію сушать (MgSO_4), фільтрують та випарюють під вакуумом з одержанням сирого напівпродукту. Сирий напівпродукт очищують флеш-хроматографією (суміш гексан/етилацетат) на силікагелі з одержанням 131мг чистого матеріалу. До одержаного напівпродукту в 6мл метанолу в атмосфері азоту додають 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (30мг). Реакційну суміш продувають воднем кілька разів та перемішують в атмосфері водню протягом

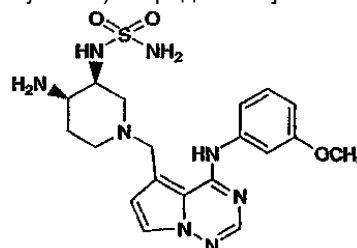
18год. Каталізатор видаляють фільтрацією з використанням полікарбонатної плівки з розміром отворів 4мкм та промивають метанолом ($4 \times 10\text{мл}$). Об'єднані фільтрати випарюють під вакуумом з одержанням 89мг сирого проміжного аміну.

Сполуку 264D одержують із зазначеного напівпродукту за методикою, подібною до описаної для 146E. За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання $\approx 2,72\text{хв.}$ (колонка Phenomenex S5 C18-НС $4,6 \times 50\text{мм}$, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та $\text{PX/MC } M^+ + 1 = 546$.

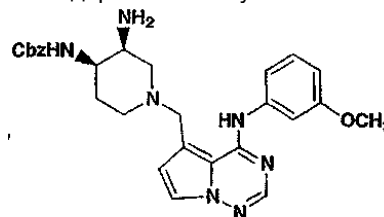
При перемішуванні до розчину сполуки 264D (120мг, 0,22ммоль) в 3мл дихлорметану додають трифтороцтову кислоту (2,5мл, 32,4ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 40хв., випарюють під вакуумом, та очищують препаративною ВЕРХ з одержанням 71мг (вихід: 73%) сполуки 264. За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання $\approx 1,54\text{хв.}$ (колонка Phenomenex S5 C18-НС $4,6 \times 50\text{мм}$, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та $\text{PX/MC } M^+ + 1 = 446$.

Приклад 265

N-[(3S,4R)-4-Аміно-1-((4-[(3-метоксифеніл)аміно]пірол[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3-іл)метансульфонамід

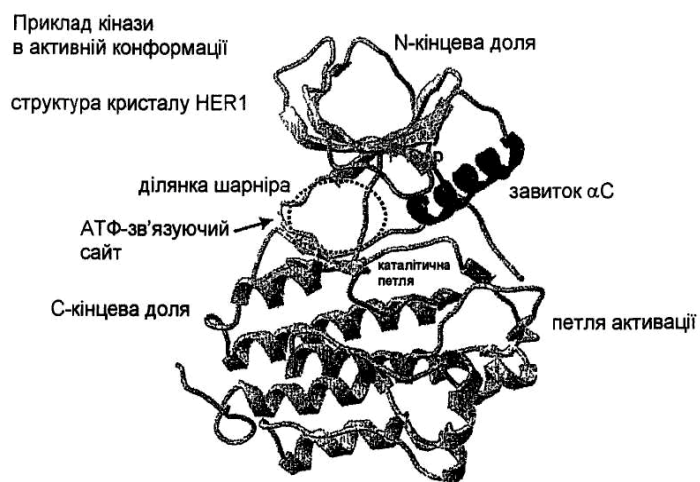


Одержання сполуки 265A

**265A**

Сполуку 265A одержують із сполуки 262C (хіральна, регіоізомер В) за способом, подібним до описаного для сполуки 262D. За даними аналітичної ВЕРХ сполука має час утримання $\approx 2,73\text{хв.}$ (колонка Phenomenex S5 C18-НС $4,6 \times 50\text{мм}$, 10-90% водний метанол з вмістом 0,1% трифтороцтової кислоти протягом 4хв., 4мл/хв., контроль на довжині хвилі 220нм) та $\text{PX/MC } M^+ + 1 = 502$.

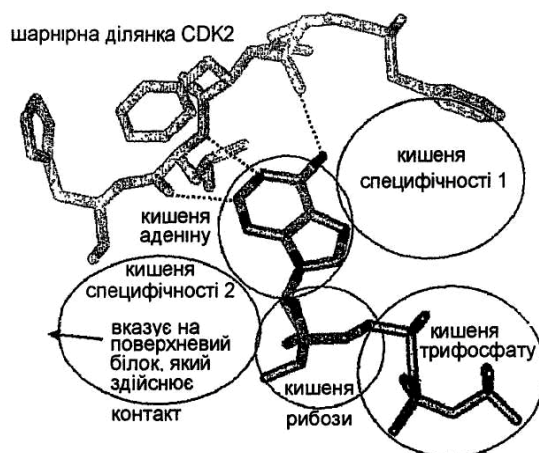
Структура HER1 за даними рентгеноструктурного аналізу,
кольорами позначені ключові елементи типової кінази



Фіг.1

Структура комплексу CDK2 з АТФ за даними рентгеноструктурного аналізу
Заштриховані різні ділянки типового АТФ-зв'язуючого сайту

АТФ-зв'язуючий сайт: структура комплексу CDK2/АТФ
за даними рентгеноструктурного аналізу



Фіг.2