



УКРАЇНА

(19) UA (11) 87153 (13) C2

(51) МПК

C07D 241/20 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

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

(54) ЕНАНТИОМЕРНО ЧИСТІ АМІНОГЕТЕРОАРИЛЬНІ СПОЛУКИ ЯК ІНГІБІТОРИ ПРОТЕЇНКАЗИ

1

2

(21) a200701928

(22) 15.08.2005

(24) 25.06.2009

(86) PCT/IB2005/002837, 15.08.2005

(31) 60/605,086

(32) 26.08.2004

(33) US

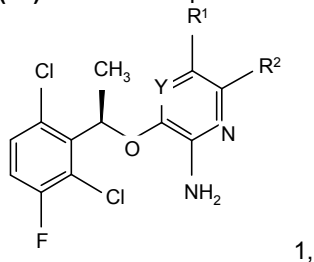
(46) 25.06.2009, Бюл.№ 12, 2009 р.

(72) ЦУЙ ЦЗИНЖУН ДЖИН, US, ФАНК ЛІ ЕНДРЮ, US, ЦЗЯ ЛЕЙ, US, КУНГ ПЕЙ-ПЕЙ, US, МЕН ДЖЕРРІ ДЗЯЛУНЬ, US, НАМБУ МІТЧЕЛЛ ДЕВІД, US, ПЕЙРІШ МЕЙСОН АЛАН, US, ШЕНЬ ХУН, US, ТРЕН-ДЮБЕ МІШЕЛЛЬ БІЧ, US

(73) ПФАЙЗЕР ІНК., US

(56) WO 03000666 (A1)

(57) 1. Енантіомерно чиста сполука формули 1



1,

де:

Y являє собою N або CR¹²,R¹ вибирають із водню, галогену, C₆₋₁₂арилу, 5-12-членного гетероарилу, C₃₋₁₂циклоалкілу, 3-12-членної гетероаліциклічної групи, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -CN, -NO₂, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -C(O)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)R⁵, -C(=NR⁶)NR⁴R⁵, C₁₋₈алкілу, C₂₋₈алкенілу й C₂₋₈алкінілу; і кожний з атомів водню в R¹ необов'язково заміщений однією або декількома групами R³,R² являє собою водень, галоген, C₁₋₁₂алкіл, C₂₋₁₂алкеніл, C₂₋₁₂алкініл, C₃₋₁₂циклоалкіл, C₆₋₁₂арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴,

-(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵, -C(=NR⁶)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵ або -C(O)NR⁴R⁵, і кожний з атомів водню в R² необов'язково заміщений R⁶; кожний з R³ незалежно являє собою галоген, C₁₋₁₂алкіл, C₂₋₁₂алкеніл, C₂₋₁₂алкініл, C₃₋₁₂циклоалкіл, C₆₋₁₂арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -(CR⁶R⁷)_nC(O)NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵, -C(=NR⁶)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)_pR⁵ або -C(O)NR⁴R⁵, кожний з атомів водню в R³ необов'язково заміщений R⁸, і групи R³ на сусідніх атомах можуть об'єднуватися з утворенням C₆₋₁₂арилу, 5-12-членного гетероарилу, C₃₋₁₂циклоалкілу або 3-12-членної гетероаліциклічної групи; кожний з R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ незалежно являє собою водень, галоген, C₁₋₁₂алкіл, C₂₋₁₂алкеніл, C₂₋₁₂алкініл, C₃₋₁₂циклоалкіл, C₆₋₁₂арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷, зв'язані з одним і тим самим атомом азоту, можуть разом з азотом, з яким вони зв'язані, об'єднуватися з утворенням 3-12-членної гетероаліциклічної або 5-12-членної гетероарильної групи, що необов'язково містить 1-3 додаткових гетероатомів, вибрані з N, O і S; або будь-які два з R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷, зв'язані з одним і тим самим атомом вуглецю, можуть об'єднуватися з утворенням C₃₋₁₂циклоалкілу, C₆₋₁₂арилу, 3-12-членної гетероаліциклічної групи або 5-12-членної гетероарильної групи; і кожний з атомів водню в R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ необов'язково заміщений R⁸; кожний з R⁸ незалежно являє собою галоген, C₁₋₁₂алкіл, C₂₋₁₂алкеніл, C₂₋₁₂алкініл, C₃₋₁₂циклоалкіл, C₆₋₁₂арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -NH₂, -CN, -OH, -O-C₁₋₁₂алкіл, -O-(CH₂)_nC₃₋₁₂циклоалкіл, -O-(CH₂)_nC₆₋₁₂арил, -O-(CH₂)_n(3-12-членну гетероаліциклічну групу) або -O-(CH₂)_n(5-12-членний ге-

(13) C2

(11) 87153

(19) UA

тероарил); і кожний з атомів водню в R^8 необов'язково заміщений R^{11} ; кожний з R^9 і R^{10} незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$; R^9 або R^{10} можуть об'єднуватися з кільцевим атомом А або замісником А з утворенням

C_{3-12} циклоалкільного, 3-12-членного гетероаліциклічного, C_{6-12} арильного або 5-12-членного гетероарильного кільця, конденсованого з А; і кожний з атомів водню в R^9 і R^{10} необов'язково заміщений R^3 ;

кожний з R^{11} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{1-12} алкокси, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-O-C_{1-12}$ алкіл, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ циклоалкіл, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ арил, $-O-(CH_2)_n(3-12-членну гетероаліциклічну групу)$, $-O-(CH_2)_n(5-12-членний гетероарил)$ або $-CN$, і кожний з атомів водню в R^{11} необов'язково заміщений галогеном, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-O-C_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-CO$, $-SO$ або $-SO_2$;

R^{12} являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, і кожний з атомів водню в R^{12} необов'язково заміщений R^3 ;

кожний з R^{13} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n(3-12-членну гетероаліциклічну групу)$, $-(CR^6R^7)_n(C_{3-12}циклоалкіл)$, $-(CR^6R^7)_n(C_{6-12}арил)$, $-(CR^6R^7)_n(5-12-членний гетероарил)$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ або $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$, групи R^{13} на сусідніх атомах можуть об'єднуватися з утворенням C_{6-12} арилу, 5-12-членного гетероарилу, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12-членної гетероаліциклічної групи, і кожний з атомів водню в R^{13} необов'язково заміщений R^3 ;

кожний з m незалежно являє собою 0, 1 або 2;

кожний з n незалежно являє собою 0, 1, 2, 3 або 4;

кожний з p незалежно являє собою 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват.

2. Сполука за п.1, у якій R^2 являє собою водень.

3. Сполука за п.1, у якій Y являє собою N.

4. Сполука за п.1, у якій Y являє собою N і R^2 являє собою водень.

5. Сполука за п.1, у якій Y являє собою CR^{12} .

6. Сполука за п.1, у якій Y являє собою CR^{12} і R^{12} являє собою H.

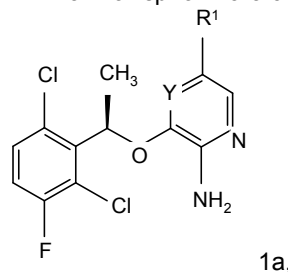
7. Сполука за п.1, у якій R^1 являє собою фуранову, тіофенову, пірольну, піролінову, піролідінову, діоксоланову, оксазольну, тіазольну, імідазольну, імідазолінову, імідазолідинову, піразольну, піразолінову, піразолідинову, ізоксазольну, ізотіазольну, оксадіазольну, триазольну, тіадіазольну, піранову, піридинову, піперидінову, діоксанову, морфолінову, дитіанову, тіоморфолінову, піридазинову, піримідинову, піразинову, піперазинову, триазинову, тритіанову, азитидінову або фенільну групу, і кожний з атомів водню в R^1 необов'язково заміщений R^3 .

8. Сполука за п.1, у якій R^1 являє собою 7-12-членну гетероарильну групу з конденсованим кільцем і кожний з атомів водню в R^1 необов'язково заміщений однією або декількома групами R^3 .

9. Сполука за п.1, у якій R^1 являє собою водень.

10. Сполука за п.1, у якій R^1 являє собою галоген.

11. Енантіомерно чиста сполука формули 1a



1a,

де:

Y являє собою N або CH;

R^1 являє собою фуранову, тіофенову, пірольну, піролінову, піролідінову, діоксоланову, оксазольну, тіазольну, імідазольну, імідазолінову, імідазолідинову, піразольну, піразолінову, ізоксазольну, ізотіазольну, оксадіазольну, триазольну, тіадіазольну, піранову, піридинову, піперидінову, діоксанову, морфолінову, дитіанову, тіоморфолінову, піридазинову, піримідинову, піразинову, піперазинову, триазинову, тритіанову, азитидінову або фенільну групу; і кожний з атомів водню в R^1 необов'язково заміщений R^3 ;

кожний з R^3 незалежно являє собою галоген,

C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл,

C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил,

$-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$,

$-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$,

$-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$,

$-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$,

$-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$,

$-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або

$-C(O)NR^4R^5$, кожний з атомів водню в R^3 необов'язково заміщений R^8 , і групи R^3 на сусідніх атомах можуть об'єднуватися з утворенням C_{6-12} арилу, 5-12-членного гетероарилу, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12-членної гетероаліциклічної групи;

кожний з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл,

C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , зв'язані

з одним і тим самим атомом азоту, можуть разом з азотом, з яким вони зв'язані, об'єднуватися з утворенням 3-12-членної гетероаліциклічної групи або 5-12-членної гетероарильної групи, що необов'язково містить 1-3 додаткових гетероатомів, вибрані з N, O і S; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , зв'язані з одним і тим самим атомом вуглецю, можуть об'єднуватися з утворенням C_{3-12} циклоалкільної, C_{6-12} арильної, 3-12-членної гетероаліциклічної групи або 5-12-членної гетероарильної групи; і кожний з атомів водню в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково заміщений R^8 ; кожний з R^8 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-12}$ алкіл, $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ циклоалкіл, $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ арил, $-O-(CH_2)_n (3-12\text{-членну гетероаліциклічну групу})$ або $-O-(CH_2)_n (5-12\text{-членний гетероарил})$; і кожний з атомів водню в R^8 необов'язково заміщений R^{11} ; кожний з R^9 і R^{10} незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2 NR^4 R^5$, $-S(O)_2 OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-NR^4 C(O)R^5$, $-(CR^6 R^7)_n C(O)OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n NCR^4 R^5$, $-NR^4 C(O)NR^5 R^6$, $-NR^4 S(O)_p R^5$ або $-C(O)NR^4 R^5$; R^9 або R^{10} можуть об'єднуватися з кільцевим атомом А або замісником А з утворенням C_{3-12} циклоалкільної, 3-12-членного гетероаліциклічного, C_{6-12} арильного або 5-12-членного гетероарильного кільця, конденсованого з А; і кожний з атомів водню в R^9 і R^{10} необов'язково заміщений R^3 ; кожний з R^{11} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{1-12} алкокси, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-O-C_{1-12}$ алкіл, $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ циклоалкіл, $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ арил, $-O-(CH_2)_n (3-12\text{-членну гетероаліциклічну групу})$, $-O-(CH_2)_n (5-12\text{-членний гетероарил})$ або $-CN$, і кожний з атомів водню в R^{11} необов'язково заміщений галогеном, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-O-C_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-CO$, $-SO$ або $-SO_2$; кожний з R^{13} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_m R^4$, $-SO_2 NR^4 R^5$, $-S(O)_2 OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6 R^7)_n R^4$, $-NR^4 C(O)R^5$, $-(CR^6 R^7)_n C(O)OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n OR^4$, $-(CR^6 R^7)_n C(O)NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n NCR^4 R^5$, $-C(=NR^6)NR^4 R^5$, $-NR^4 C(O)NR^5 R^6$, $-NR^4 S(O)_p R^5$, $-C(O)NR^4 R^5$, $-(CR^6 R^7)_n (3-12\text{-членну гетероаліциклічну групу})$, $-(CR^6 R^7)_n (C_{3-12}\text{циклоалкіл})$, $-(CR^6 R^7)_n (C_{6-12}\text{арил})$, $-(CR^6 R^7)_n (5-12\text{-членний гетероарил})$, $-(CR^6 R^7)_n C(O)NR^4 R^5$ або $-(CR^6 R^7)_n C(O)R^4$, групи R^{13} на сусідніх атомах можуть об'єднуватися з утворенням C_{6-12} арильної, 5-12-членної гетероарильної, C_{3-12} циклоалкільної або 3-12-членної

гетероаліциклічної групи, і кожний з атомів водню в R^{13} необов'язково заміщений R^3 ; кожний з m незалежно являє собою 0, 1 або 2; кожний з n незалежно являє собою 0, 1, 2, 3 або 4; кожний з p незалежно являє собою 1 або 2; або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват.

12. Енантімерно чиста сполука, вибрана із групи, що складає з:

5-бром-3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іламіну;
5-йод-3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламіну;
5-бром-3-[1(R)-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламіну;
4-{5-аміно-6-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іл}бензойної кислоти;
(4-{5-аміно-6-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іл}феніл)піперазин-1-ілметанону;
трет-бутилового ефіру 4-(4-{5-аміно-6-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іл}бензоїл)піперазин-1-карбонової кислоти;
3-[(1R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[4-(піперазин-1-ілкарбоніл)феніл]піридин-2-аміну;
4-{6-аміно-5-[(1R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}-N-[2-(диметиламіно)етил]-N-метилбензаміду;
(4-{6-аміно-5-[(1R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}феніл)метанолу;
4-{6-аміно-5-[(1R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}-N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N-метилбензаміду;
трет-бутил 4-(4-{6-аміно-5-[(1R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}бензоїл)піперазин-1-карбоксилату;
3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламіну;
1-[4-(4-{6-аміно-5-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-2-гідроксіетанону;
3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламіну;
3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламіну;
3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1H-піразол-4-іл)піразин-2-іламіну;
1-[4-(4-{5-аміно-6-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-2-гідроксіетанону;
3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]піразин-2-іламіну;
1-[4-(4-{5-аміно-6-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-2-диметиламіноетанону;
3-[(R)-1-(2-хлор-3,6-дифторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламіну;
або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату.

13. Спосіб лікування аномального росту клітин у ссавців, який включає введення ссавцеві терапев-

тично ефективної кількості сполуки, солі, гідрату або сольвату за будь-яким із пп.1-12.

14. Спосіб за п.13, у якому аномальний ріст клітин являє собою рак.

Даний винахід належить, у цілому, до нових хімічних сполук і способів. Більш конкретно, даний винахід представляє енантімерно чисті аміногетероарильні сполуки, зокрема амінопіридини й амінопіразини, які мають активність протеїнтирозинкінази, і способи синтезу й застосування таких сполук. Кращі сполуки являють собою інгібітори c-Met, придатні для лікування аномального росту клітин, такого як рак.

Тирозинкіназний рецептор (RTK) фактора росту гепатоцитів (HGF) (c-Met або HGFR), як показано, при багатьох ракових захворюваннях людини залучається в онкогенез, розвиток пухлини з підвищеною клітинною рухливістю й інвазією, а також у метастазування [див., наприклад, Ma, P.C., Maulik, G., Christensen, J. & Salgia, R. (2003b). *Cancer Metastasis Rev*, 22, 309-25; Maulik, G., Shrikhande, A., Kijima, T., Ma, P.C., Morrison, P.T. & Salgia, R. (2002b). *Cytokine Growth Factor Rev*, 13, 41-59]. c-MET (HGFR) може бути активований за допомогою надекспресії або мутацій при різних ракових захворюваннях людини, включаючи дрібноклітинний рак легенів (SCLC) [Ma, P.C., Kijima, T., Maulik, G., Fox, E.A., Sattler, M., Griffin, J.D., Johnson, B.E. & Salgia, R. (2003a). *Cancer Res*, 63, 6272-6281].

c-MET являє собою тирозинкіназу рецептора, яка кодується протоонкогеном Met і передає біологічні впливи фактора росту гепатоцитів (HGF), який згадується також як розсіюючий фактор (SF). [Jiang et al., *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 29: 209-248 (1999)]. c-MET і HGF експресуються в численних тканинах, хоча їхня експресія звичайно обмежується в основному клітинами епітеліального й мезенхімального походження, відповідно. c-MET і HGF необхідні для нормального розвитку ссавців і, як показано, є важливими при клітинній міграції, клітинній проліферації й виживанні, морфогенній диференціації й організації тривимірних трубчастих структур (наприклад, ниркових трубчастих клітин, при формуванні залоз тощо). На додаток до їхніх впливів на епітеліальні клітини, HGF/SF, як повідомляється, являють собою ангіогенний фактор, і сигналізація за допомогою c-MET в ендотеліальних клітинах може індукувати багато-які із клітинних реакцій, необхідних для ангіогенезу (проліферація, рухливість, інвазія).

c-MET рецептор, як показано, експресується при ряді ракових захворювань людини. c-Met і його ліганд, HGF, також, як показано, спільно експресуються на підвищених рівнях при багатьох ракових захворюваннях людини (зокрема, при саркомах). Однак, оскільки рецептор і ліганд звичайно експресуються різними типами клітин, сигналізація за допомогою c-MET найчастіше регулюється за допомогою взаємодій пухлина-stroma (пухлина-хазяїн). Крім того, ампліфікація, мутація й перегрупування гена c-MET спостерігаються в підмножині

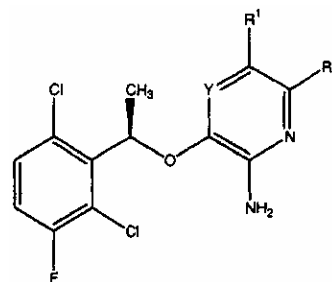
15. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку, сіль, гідрат або сольват за будь-яким із пп.1-12 і фармацевтично прийнятний носій.

ракових захворювань людини. Родини з мутаціями по лінії одного з батьків, які активують c-MET кінразу, схильні до множини ниркових пухлин, а також до пухлин в інших тканинах. Численні дослідження корелюють експресію c-MET і/або HGF/SF зі станом розвитку захворювання різних типів раку (включаючи рак легенів, товстої кишки, грудей, простати, печінки, підшлункової залози, мозку, нирок, яєчників, шлунка, шкіри й кісток). Крім того, надекспресія c-MET або HGF, як показано, корелює з поганим прогнозом і результатом захворювання при ряді основних ракових захворювань людини, включаючи рак легенів, печінки, шлунка й грудей, c-MET також безпосередньо бере участь у ракових захворюваннях без успішного режиму лікування, таких як рак підшлункової залози, гліома й гепатоцелюлярна карцинома.

Приклади інгібіторів c-MET (HGFR), їхнього синтезу й застосування можна знайти [в заявці на патент США, серійний №10/786610, озаглавленій "Aminoheteroaryl Compounds as Protein Kinase Inhibitors", зареєстрований 26 лютого 2004 року, і у відповідній заявці на Міжнародний патент PCT/US2004/005495 з таким же заголовком, зареєстрований 26 лютого 2004 року], описи яких включені тут як посилання у всій їхній повноті.

Було б бажаним одержання нових інгібіторів c-MET (HGFR) і способів застосування таких інгібіторів для лікування аномального росту клітин, такого як рак.

В одному з варіантів здійснення даний винахід представляє енантімерно чисту сполуку формули 1



де:

Y являє собою N або CR¹²;

R¹ вибраний з водню, галогену, C₆₋₁₂арилу, 5-12-членного гетероарилу, C₃₋₁₂циклоалкілу, 3-12-членної гетероаліциклічної групи, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -CN, -NO₂, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -C(O)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)R⁵, -C(=NR⁶)NR⁴R⁵, C₁₋₈алкілу, C₂₋₈алкенілу й C₂₋₈алкінілу; і кожний з атомів водню в R¹ необов'язково заміщений однією або декількома групами R³;

R² являє собою водень, галоген, C₁₋₁₂алкіл, C₂₋₁₂алкеніл, C₂₋₁₂алкініл, C₃₋₁₂циклоалкіл, C₆₋₁₂арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -

$O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, і кожний з атомів водню в R^2 необов'язково заміщений R^8 ;

кожний з R^3 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, кожний з атомів водню в R^3 необов'язково заміщений R^8 , і групи R^3 на сусідніх атомах можуть об'єднуватися з утворенням C_{6-12} арилу, 5-12-членного гетероарилу, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12-членної гетероаліциклічної групи;

кожний з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , зв'язані з одним і тим самим атомом азоту, можуть разом з азотом, з яким вони зв'язані, об'єднуватися з утворенням 3-12-членної гетероаліциклічної групи або 5-12-членної гетероарильної групи, що необов'язково містить 1-3 додаткових гетероатомів, вибрані з N, O і S; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , зв'язані з одним і тим самим атомом вуглецю, можуть об'єднуватися з утворенням C_{3-12} циклоалкілу, C_{6-12} арилу, 3-12-членної гетероаліциклічної групи або 5-12-членної гетероарильної групи; і кожний з атомів водню в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково заміщений R^8 ;

кожний з R^8 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-12}$ алкіл, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ циклоалкіл, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ арил, $-O-(CH_2)_n(3-12\text{-членну гетероаліциклічну групу})$ або $-O-(CH_2)_n(5-12\text{-членний гетероарил})$; і кожний з атомів водню в R^8 необов'язково заміщений R^{11} ;

кожний з R^9 і R^{10} незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$; R^9 або R^{10} можуть об'єднуватися з кільцевим атомом A або замісником A з утворенням C_{3-12} циклоалкільного, 3-12-членного гетероаліциклічного, C_{6-12} арильного або 5-12-членного гетероарильного кільця, конденсованого з A; і кожний з атомів водню в R^9 і R^{10} необов'язково заміщений R^3 ;

кожний з R^{11} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{1-12} алкокси, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-O-C_{1-12}$ алкіл, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ циклоалкіл, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ арил, $-O-(CH_2)_n(3-12\text{-членну гетероаліциклічну групу})$, $-O-(CH_2)_n(5-12\text{-членний гетероарил})$ або $-CN$, і кожний з атомів

водню в R^{11} необов'язково заміщений галогеном, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-12}$ алкілом, який може бути частково або повністю галогенованим, $-O-C_{1-12}$ алкілом, який може бути частково або повністю галогенованим, $-CO$, $-SO$ або $-SO_2$;

R^{12} являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, і кожний з атомів водню в R^{12} необов'язково заміщений R^3 ;

кожний з R^{13} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n(3-12\text{-членну гетероаліциклічну групу})$, $-(CR^6R^7)_n(C_{3-12}\text{циклоалкіл})$, $-(CR^6R^7)_n(C_{6-12}\text{арил})$, $-(CR^6R^7)_n(5-12\text{-членний гетероарил})$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ або $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$, групи R^{13} на сусідніх атомах можуть об'єднуватися з утворенням C_{6-12} арилу, 5-12-членного гетероарилу, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12-членної гетероаліциклічної групи, і кожний з атомів водню в R^{13} необов'язково заміщений R^3 ;

кожний з m незалежно являє собою 0, 1 або 2;

кожний з n незалежно являє собою 0, 1, 2, 3 або 4;

кожний з p незалежно являє собою 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват.

У конкретному аспекті цього варіанта здійснення R^2 являє собою водень.

В іншому конкретному аспекті цього варіанта здійснення Y являє собою N.

В іншому конкретному аспекті цього варіанта здійснення Y являє собою N і R^2 являє собою водень.

В іншому конкретному аспекті цього варіанта здійснення Y являє собою CR^{12} .

В іншому конкретному аспекті цього варіанта здійснення Y являє собою CR і R^{12} являє собою H.

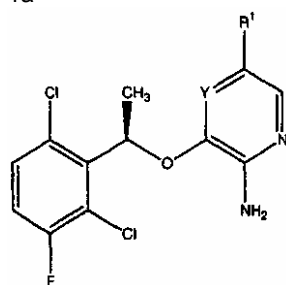
В іншому конкретному аспекті цього варіанта здійснення, і в сполученні з будь-яким іншим конкретним аспектом, що не є несумісним, R^1 являє собою фуранову, тіофенову, пірольну, піролідинову, піролідінову, діоксоланову, оксазолну, тіазолну, імідазолну, імідазолінову, імідазолідинову, піразолну, піразолінову, піразолідинову, ізоксазолну, ізотіазолну, оксадіазолну, триазолну, тіадіазолну, піранову, піридинову, піперидинову, діоксанову, морфолінову, дитіанову, тіоморфолінову, піридазинову, піримідинову, піразінову, піперазіннову, триазинову, тритіанову або фенільну групу, і кожний з атомів водню в R^1 необов'язково заміщений однією або декількома групами R^3 .

В іншому конкретному аспекті цього варіанта здійснення, і в сполученні з будь-яким іншим конкретним аспектом, що не є несумісним, R^1 являє собою гетероарильну групу з конденсованим кільцем, і кожний з атомів водню в R^1 необов'язково заміщений однією або декількома групами R^3 .

В іншому конкретному аспекті цього варіанта здійснення, і в сполученні з будь-яким іншим конкретним аспектом, що не є несумісним, R^1 являє собою водень.

В іншому конкретному аспекті цього варіанта здійснення, і в сполученні з будь-яким іншим конкретним аспектом, що не є несумісним, R^1 являє собою галоген.

В іншому варіанті здійснення даний винахід представляє енантімерно чисту сполуку формули 1a



1a

де:

Y являє собою N або CH;

R^1 являє собою фуранову, тіофенову, пірольну, піролінову, піролідінову, діоксоланову, оксазолну, тіазольну, імідазолну, імідазолінову, імідазолідинову, піразольну, піразолінову, піразолідинову, ізоксазолну, ізотіазольну, оксадіазольну, триазольну, тіадіазольну, піранову, піридинову, піперидинову, діоксанову, морфолінову, дитіанову, тіоморфолінову, піридазинову, піримідинову, піразинову, піперазинову, триазинову, тритіанову, азитидинову або фенільну групу; і кожний з атомів водню в R^1 необов'язково заміщений R^3 ;

кожний з R^1 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, кожний з атомів водню в R^3 необов'язково заміщений R^8 , і групи R^3 на сусідніх атомах можуть об'єднуватися з утворенням C_{6-12} арилу, 5-12-членного гетероарилу, C_{3-12} циклоалкілу або 3-12-членної гетероаліциклічної групи;

кожний з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , зв'язані з одним і тим самим атомом азоту, можуть разом з азотом, з яким вони зв'язані, об'єднуватися з утворенням 3-12-членної гетероаліциклічної групи або 5-12-членної гетероарильної групи, що необов'язково містить 1-3 додаткових гетероатомів, вибрані з N,

O і S; або будь-які два з R^4 , R^5 , R^6 і R^7 , зв'язані з одним і тим самим атомом вуглецю, можуть об'єднуватися з утворенням C_{3-12} циклоалкільної, C_{6-12} арильної, 3-12-членної гетероаліциклічної групи або 5-12-членної гетероарильної групи; і кожний з атомів водню в R^4 , R^5 , R^6 і R^7 необов'язково заміщений R^8 ;

кожний з R^8 незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-NH_2$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_{1-12}$ алкіл, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ циклоалкіл, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ арил, $-O-(CH_2)_n(3-12-членну гетероаліциклічну групу)$ або $-O-(CH_2)_n(5-12-членний гетероарил)$; і кожний з атомів водню в R необов'язково заміщений R^{11} ;

кожний з R^9 і R^{10} незалежно являє собою водень, галоген, C_{1-12} алкіл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ або $-C(O)NR^4R^5$, R^9 або R^{10} можуть об'єднуватися з кільцевим атомом A або замісником A з утворенням C_{3-12} циклоалкільного, 3-12-членного гетероаліциклічного, C_{6-12} арильного або 5-12-членного гетероарильного кільця, конденсованого з A; і кожний з атомів водню в R^9 і R^{10} необов'язково заміщений R^3 ;

кожний з R^{11} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{1-12} алкокси, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-O-C_{1-12}$ алкіл, $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ циклоалкіл, $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ арил, $-O-(CH_2)_n(3-12-членну гетероаліциклічну групу)$, $-O-(CH_2)_n(5-12-членний гетероарил)$ або $-CN$, і кожний з атомів водню в R^{11} необов'язково заміщений галогеном, $-OH$, $-CN$, $-C_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-O-C_{1-12}$ алкілом, що може бути частково або повністю галогенованим, $-CO$, $-SO$ або $-SO_2$;

кожний з R^{13} незалежно являє собою галоген, C_{1-12} алкіл, C_{2-12} алкеніл, C_{2-12} алкініл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{6-12} арил, 3-12-членну гетероаліциклічну групу, 5-12-членний гетероарил, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n(3-12-членну гетероаліциклічну групу)$, $-(CR^6R^7)_n(C_{3-12}циклоалкіл)$, $-(CR^6R^7)_n(C_{6-12}арил)$, $-(CR^6R^7)_n(5-12-членний гетероарил)$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ або $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$, групи R^{13} на сусідніх атомах можуть об'єднуватися з утворенням C_{6-12} арильної, 5-12-членної гетероарильної, C_{3-12} циклоалкільної або 3-12-членної гетероаліциклічної групи, і кожний з атомів водню в R^{13} необов'язково заміщений R^3 ;

кожний з m незалежно являє собою 0, 1 або 2;

кожний з n незалежно являє собою 0, 1, 2, 3 або 4;

кожний з p незалежно являє собою 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват.

В іншому варіанті здійснення даний винахід передбачає енантіомерно чисту сполуку, вибрану із групи, яка складає з:

5-бром-3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іламіну;
5-йод-3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламіну;
5-бром-3-[1-(R)-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламіну;
4-{5-аміно-6-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іл}бензойної кислоти;
(4-{5-аміно-6-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іл}феніл)піперазин-1-ілметанону;

трет-бутилового ефіру 4-(4-{5-аміно-6-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іл}бензоїл)піперазин-1-карбонової кислоти;

3-[(1R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[4-(піперазин-1-ілкарбоніл)феніл]піридин-2-аміну;

4-{6-аміно-5-[(1R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}-N-[2-(диметиламіно)етил]-N-метилбензаміду;

(4-{6-аміно-5-[(1R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}феніл)метанолу;

4-{6-аміно-5-[(1R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}-N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N-метилбензаміду;

трет-бутил 4-(4-{6-аміно-5-[(1R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}бензоїл)піперазин-1-карбоксилату;

3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламіну;

1-[4-(4-{6-аміно-5-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-2-гідроксіетанону;

3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламіну;

3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламіну;

3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)піразин-2-іламіну;

3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1H-піразол-4-іл)піразин-2-іламіну;

1-[4-(4-{5-аміно-6-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-2-гідроксіетанону;

3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]піразин-2-іламіну;

1-[4-(4-{5-аміно-6-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-2-диметиламіноетанону;

3-[(R)-1-(2-хлор-3,6-дифторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламіну;

або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату.

В іншому варіанті здійснення даний винахід представляє фармацевтичну композицію, яка містить кожну із сполук за даним винаходом й фармацевтично прийнятний носій. Приклади таких композицій описуються нижче.

Кращі сполуки за даним винаходом включають сполуки, які мають інгібіторну активність стосовно с-MET, як визначено будь-яким одним або декількома параметрами з IC₅₀, K_i або відсотка інгібування (%I). Фахівець у даній галузі легко визначить, чи має сполука таку активність, шляхом здійснення відповідного аналізу, і описи таких аналізів показані в розділі Приклади. В одному з варіантів здійснення особливо переважні сполуки мають K_i с-MET менше ніж 5мкМ або менше ніж 2мкМ, або менше ніж 1мкМ, або менше ніж 500нм, або менше ніж 200нм, або менше ніж 100нм. В іншому варіанті здійснення особливо переважні сполуки мають інгібування с-MET при 1мкМ щонайменше 10% або щонайменше 20%, або щонайменше 30%, або щонайменше 40%, або щонайменше 50%, або щонайменше 60%, або щонайменше 70%, або щонайменше 80%, або щонайменше 90%. Способи вимірювання активності с-MET/HGFR описані в прикладах.

В іншому варіанті здійснення даний винахід представляє спосіб лікування аномального росту клітин у ссавців, у тому числі людини, який включає введення ссавцеві кожної з фармацевтичних композицій за даним винаходом.

У конкретному варіанті здійснення кожного зі способів за даним винаходом, описаних тут, аномальний ріст клітин являє собою рак, включаючи, але не обмежуючись ними, рак легенів, рак кісток, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірну або інтраокулярну меланому, рак матки, рак яєчників, рак прямої кишки, рак анальної ділянки, рак шлунка, рак товстої кишки, рак грудей, рак матки, карциному фаллопієвих труб, карциному ендометрія, карциному шийки матки, карциному вагіни, карциному вульви. хворобу Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкого кишечника, рак ендокринної системи, рак щитовидної залози, рак парашитовидної залози, рак надниркових залоз, саркому м'яких тканин, рак уретри, рак пеніса, рак простати, хронічну або гостру лейкемію, лімфоцитні лімфоми, рак сечового міхура, рак нирок або сечоводів, карциному ниркових клітин, карциному ниркових мисок, новоутворення центральної нервової системи (CNS), первинну лімфому CNS, пухлину хребта, гліому стовбура мозку, аденому слизуватих або сполучення одного або декількох із зазначених вище ракових захворювань. В іншому варіанті здійснення зазначеного способу зазначений аномальний ріст клітин являє собою злоякісне проліферативне захворювання, включаючи, але не обмежуючись ними, псоріаз, злоякісну гіпертрофію простати або рестеноз.

В іншому варіанті здійснення даний винахід представляє спосіб лікування розладу, опосередкованого HGFR, у ссавця, у тому числі людини, який включає введення ссавцеві кожної з фармацевтичних композицій за даним винаходом.

У додаткових конкретних варіантах здійснення кожного зі способів за даним винаходом, описаних тут, спосіб додатково включає введення ссавцеві деякої кількості однієї або декількох речовин, вибраних із протипухлинних агентів, агентів проти ангіогенезу, інгібіторів передачі сигналів і антипроліферативних агентів, причому ці кількості разом є

ефективними при лікуванні зазначеного аномального росту клітин. Такі речовини включають ті, які описуються [в РСТ публікаціях заявок на Міжнародний патент №№WO 00/38715, WO 00/38716, WO 00/38717, WO 00/38718, WO 00/38719, WO 00/38730, WO 00/38665, WO 00/37107 і WO 00/38786], описи яких включені тут як посилання у всій їх повноті.

Приклади протипухлинних агентів включають інгібітори мітозу, наприклад, похідні вінкаалкалоїдів, такі як вінбластин, вінорелбін, віндесцин і вінкрисин; колхіни: алохохін, галіхондрин, N-бензоїлтриметилметиловий ефір колхіцинової кислоти, доластатин 10, майстанзин, різоксин, таксани, такі як таксол (паклітаксель), доцетаксель (таксотер),

2'-N-[3-(диметиламіно)пропіл]глутарамат (похідне таксолу), тіоколхіцин, тритил-цистеїн, теніпозид, метотрексат, азатіоприн, фторурацил, цитозин арабінозид, 2'-2'-дифтордезоксцитидин (гемцитабін), адриаміцин і мітаміцин. Алкілюючі агенти, наприклад, цисплатин, карбоплатин, оксиплатин, іпроплатин, етиловий ефір N-ацетил-DL-саркозил-L-лейцину (азалей або азалекс), 1,4-циклогексаксіен-1,4-дикарбамінову кислоту, 2,5-біс(1-азиридиніл)-3,6-діоксодіетиловий ефір (діазиквон), 1,4-біс(метансульфонілокси)бутан (бісульфан або лейкосульфан) хлорозотоцин, клomezон, ціаноморфолінодоксорубіцин, циклодизон, діангідрогалактитол, фтордопан, гепсульфам, мітоміцин С, гікантеонмітоміцин С, мітозоламід, 1-(2-хлоретил)-4-(3-хлорпропіл)піперазину дигідрохлорид, піперазидіон, піпоброман, порфіроміцин, спірогідантоїнова гірчиця, тероксирон, тетраплатин, тіотепа, триетилленмеламін, урацилазотна гірчиця, біс(3-мезилоксипропіл)аміну гідрохлорид, мітоміцин, нітрососечовинні агенти, такі як циклогексилхлоретилнітрососечовина, метилциклогексилхлоретилнітрососечовина, 1-(2-хлоретил)-3-(2,6-діоксо-3-піперидил)-1-нітрососечовина, біс(2-хлоретил)нітрососечовина, прокарбазин, дакарбазин, сполуки, родинні азотні гірчиці, такі як мехлоретамін, циклофосфамід, іфосамід, мелфалан, хлорамбуцил, естрамустину фосфат натрію, стрептозоїн і темозоламід. Антиметаболіти ДНК, наприклад, 5-фторурацил, цитозин-арабінозид, гідроксисечовина,

2-[(3-гідрокси-2-піринодиніл)метилен]гідразинкарботіоамід, дезоксифторуридин, 5-гідрокси-2-формілпіридин тіосемікарбазон, альфа-2'-дезоксиде-6-тіогуанозин, афідиколін гліцинат, 5-азадезоксидитидин, бета-тіогуанін дезоксирибозид, циклоцитидин, гуаназол, інозин глікодіальдегід, макбейцин II, піразолімідазол, кладрибін, пентостатин, тіогуанін, меркаптопурин, блеоміцин, 2-хлордезоксіденозин, інгібітори тимідилатсинтази, такі як ралтитрексед і пеметрексед динатрій, клофарабін, флоксурин і флударабін. Антиметаболіти ДНК/РНК, наприклад, L-аланозин, 5-азацитидин, ацивіцин, аміноптерин і їхні похідні, такі як N-[2-хлор-5-[[[(2,4-діаміно-5-метил-6-хіназолініл)метил]аміно]бензоїл]-L-аспарагінова кислота, N-[4-[[[(2,4-діаміно-5-етил-6-хіназолініл)метил]аміно]бензоїл]-L-аспарагінова кислота, N-[2-хлор-4-[[[(2,4-діаміноптеридиніл)метил]аміно]бензоїл]-L-

аспарагінова кислота, розчинний антифол Бейкера, дихлораліл лавсон, бреквінар, фтораф, дигідро-5-азацитидин, метотрексат, тетрагідрат сіль N-(фосфоацетил)-L-аспарагінової кислоти, піразофуран, триметрексад, плікаміцин, актиноміцин D, криптофіцин, і аналоги, такі як криптофіцин-52, або, наприклад, один із кращих антиметаболітів, описаних у [заявці на Європейський патент №239362], такий як N-(5-[N-(3,4-дигідро-2-метил-4-оксохіназолін-6-ілметил)-N-метиламіно]-2-теніол)-L-глутамінова кислота; інгібітори факторів росту; інгібітори клітинного циклу: інтеркалюючі антибіотики, наприклад, адриаміцин і блеоміцин; білки, наприклад, інтерферон; і антигормони, наприклад, антиестрогени, такі як Nolvadex™ (тамоксифен) або, наприклад, антиандрогени, такі як Casodex™ (4'-ціано-3-(4-фторфенілсульфоніл)-2-гідрокси-2-метил-3'-(трифторметил)пропіоналід). Таке спільне лікування може досягатися одночасним, послідовним або окремим дозуванням індивідуальних компонентів лікування.

Агенти проти ангиогенезу включають інгібітори MMP-2 (матричної металопротеїнази 2), інгібітори MMP-9 (матричної металопротеїнази 9) і інгібітори COX-II (циклооксигенази II). Приклади придатних для використання інгібіторів COX-II включають CELEBREX™ (алекоксиб), вальдекоксиб і рофекоксиб. Приклади придатних для використання інгібіторів матричної металопротеїнази описані в [заявках на Міжнародний патент WO 96/33172 (опублікований 24 жовтня 1996 року), WO 96/27583 (опублікований 7 березня 1996 року), у заявці на Європейський патент №97304971.1 (зареєстрований 8 липня 1997 року), заявці на Європейський патент №99308617,2 (зареєстрований 29 жовтня 1999 року), у заявках на Міжнародний патент WO 98/07697 (опублікований 26 лютого 1998 року), WO 98/03516 (опублікований 29 січня 1998 року), WO 98/34918 (опублікований 13 серпня 1998 року), WO 98/34915 (опублікований 13 серпня 1998 року), WO 98/33768 (опублікований 6 серпня 1998 року), WO 98/30566 (опублікований 16 липня, 1998), у публікації Європейського патенту 606046 (опублікований 13 липня 1994 року), у публікації Європейського патенту 931788 (опублікований 28 липня 1999 року), у заявках на Міжнародний патент WO 90/05719 (опублікований 31 травня 1990 року), WO 99/52910 (опублікований 21 жовтня 1999 року), WO 99/52889 (опублікований 21 жовтня, 1999 року), WO 99/29667 (опублікований 17 червня 1999 року), РСТ заявці на Міжнародний патент №PCT/IB98/01113 (зареєстрований 21 липня 1998 року), у заявці на Європейський патент №99302232.1 (зареєстрований 25 березня 1999 року), заявці на патент Великої Британії номер 9912961.1 (зареєстрований 3 червня 1999 року), у тимчасовій заявці на патент Сполучених Штатів №60/148464 (зареєстрований 12 серпня 1999 року), у патенті Сполучених Штатів Америки 5863949 (виданому 26 січня 1999 року), у патенті Сполучених Штатів Америки 5861510 (виданому 19 січня 1999 року) і в публікації Європейського патенту 780386 (опублікований 25 червня 1997 року), всі вони включені тут як посилання у всій їхній повноті. Кращі інгібітори MMP-2 і MMP-9 являють собою такі, які не мають активності інгібу-

вання MMP-1 або мають невелику активність. Більш переважними є ті, які селективно інгібують MMP-2 і/або MMP-9 стосовно інших матриксних металопротеїназ (тобто MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 і MMP-13).

Приклади інгібіторів MMP включають AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830 і наступні сполуки:

3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїлциклопентил)аміно]пропіонову кислоту;

гідроксіамід 3-екзо-3-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксіамід (2R,3R)-1-[4-(2-хлор-4-фторбензилокси)бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метилпіперидин-2-карбонової кислоти;

гідроксіамід 4-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти;

3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїлциклобутил)аміно]пропіонову кислоту;

гідроксіамід 4-[4-(4-хлорфенокси)бензолсульфоніламіно]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти;

гідроксіамід 3-[4-(4-хлорфенокси)бензолсульфоніламіно]тетрагідропіран-3-карбонової кислоти;

гідроксіамід (2R,3R)-1-[4-(4-фтор-2-метилбензилокси)бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метилпіперидин-2-карбонової кислоти;

3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїл-1-метилетил)аміно]пропіонову кислоту;

3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(4-гідроксикарбамоїлтетрагідропіран-4-іл)аміно]пропіонову кислоту;

гідроксіамід 3-екзо-3-[4-(4-хлорфенокси)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксіамід 3-ендо-3-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3.2.1]октан-3-карбонової кислоти і

гідроксіамід 3-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти;

і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати й гідрати.

Приклади інгібіторів передачі сигналів включають агенти, які можуть інгібувати реакції EGFR (рецептор епідермального фактора росту), такі як антитіла EGFR, антитіла EGF, і молекули, які є інгібіторами EGFR; інгібітори VEGF (ендотеліального фактора росту судин); і інгібітори рецептора erbB2, такі як органічні молекули або антитіла, які можуть зв'язуватися з рецептором erbB2, наприклад, HERCEPTIN™ (Genentech, Inc. of South San Francisco, California, USA).

Інгібітори EGFR описані, наприклад, у [заявках на міжнародний патент WO 95/19970 (опублікова-

ний 27 липня 1995 року), WO 98/14451 (опублікований 9 квітня 1998 року), WO 98/02434 (опублікований 22 січня 1998 року) і в патенті Сполучених Штатів Америки 5747498 (виданому 5 травня 1998 року)]. EGFR-інгібуючі агенти включають, але не обмежуються ними, моноклональні антитіла C225 і анти-EGFR 22Mab (ImClone Systems Incorporated of New York, New York, USA), сполуки ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc. of Annandale, New Jersey, USA) і OLX-103 (Merck & Co. of Whitehouse Station, New Jersey, USA), VRCTC-310 (Ventech Research) і токсин злиття EGF (Seragen Inc. of Hopkinton, Massachusetts).

Інгібітори VEGF, наприклад, SU-5416 і SU-6668 (Sugen Inc. of South San Francisco, California, USA), також можуть бути об'єднані або введені разом з композицією. Інгібітори VEGF описані, наприклад, у [заявці на Міжнародний патент WO 99/24440 (опублікований 20 травня 1999 року), РСТ заявці на Міжнародний патент РСТ/IB99/00797 (зареєстрований 3 травня, 1999 року), у заявках на Міжнародний патент WO 95/21613 (опублікований 17 серпня 1995 року), WO 99/61422 (опублікований 2 грудня 1999 року), у патенті Сполучених Штатів Америки 5834504 (виданому 10 листопада 1998 року), у заявці на Міжнародний патент WO 98/50356 (опублікований 12 листопада 1998 року), у патенті Сполучених Штатів Америки 5883113 (виданому 16 березня 1999 року), у патенті Сполучених Штатів Америки 5886020 (виданому 23 березня 1999 року), у патенті Сполучених Штатів Америки 5792783 (виданому 11 серпня 1998 року), у заявках на Міжнародний патент WO 99/10349 (опублікований 4 березня 1999 року), WO 97/32856 (опублікований 12 вересня 1997 року), WO 97/22596 (опублікований 26 червня 1997 року), WO 98/54093 (опублікований 3 грудня 1998 року), WO 98/02438 (опублікований 22 січня 1998 року), WO 99/16755 (опублікований 8 квітня 1999 року) і WO 98/02437 (опублікований 22 січня 1998 року)], всі вони включені тут як посилання у всій їхній повноті. Інші приклади деяких специфічних інгібіторів VEGF являють собою IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Washington, USA); анти-VEGF моноклональне антитіло бевацизумаб (Genentech, Inc. of South San Francisco, California); і ангіозим, синтетичний рибозим від Ribozyme (Boulder, Colorado) і Chiron (Emeryville, California).

Інгібітори рецептора erbB2, такі як GW-282974 (Glaxo Wellcome pic), і моноклональні антитіла AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. of The Woodlands, Texas, USA) і 2B-1 (Chiron), можуть бути введені в сполученні з композицією. Такі інгібітори erbB2 включають ті, які описані в [заявках на Міжнародний патент WO 98/02434 (опублікований 22 січня 1998 року), WO 99/35146 (опублікований 15 липня 1999 року), WO 99/35132 (опублікований 15 липня 1999 року), WO 98/02437 (опублікований 22 січня 1998 року), WO 97/13760 (опублікований 17 квітня 1997 року), WO 95/19970 (опублікований 27 липня 1995 року), у патенті Сполучених Штатів Америки 5587458 (виданому 24 грудня 1996 року) і у патенті Сполучених Штатів Америки 5877305 (виданому 2 березня 1999 року), кожний з яких включений тут

як посилання у всій його повноті. Інгібітори рецептора *erbB2*, які придатні для використання в даному винаході, також описані в тимчасовій заявці на патент Сполучених Штатів Америки №60/117341, зареєстрованій 27 січня 1999 року, і у тимчасовій заявці на патент Сполучених Штатів Америки №60/117346, зареєстрованій 27 січня 1999 року], обидві вони включені тут як посилання у всій їхній повноті.

Інші антипроліферативні агенти, які можуть бути використані, включають інгібітори ферменту фарнезилпротейнтрансферази й інгібітори тирозинкінази рецептора PDGFr, включаючи сполуки, описані й заявлені в наступних [заявках на патент Сполучених Штатів Америки: 09/221946 (зареєстрованій 28 грудня 1998 року); 09/454058 (зареєстрованій 2 грудня 1999 року); 09/501163 (зареєстрованій 9 лютого 2000 року); 09/539930 (зареєстрованій 31 березня 2000 року); 09/202796 (зареєстрованій 22 травня 1997 року); 09/384339 (зареєстрованій 26 серпня 1999 року); і 09/383755 (зареєстрованій 26 серпня 1999 року); і сполуки, описані й заявлені в наступних тимчасових заявках на патент Сполучених Штатів Америки: 60/168207 (зареєстрованій 30 листопада 1999 року); 60/170119 (зареєстрованій 10 грудня 1999 року); 60/177718 (зареєстрованій 21 січня 2000 року); 60/168217 (зареєстрованій 30 листопада 1999 року) і 60/200834 (зареєстрованій 1 травня 2000 року). Кожна із зазначених вище заявок на патент і тимчасові заявки на патент включені тут як посилання у всій їх повноті.

Композиції за даним винаходом також можуть бути використані разом з іншими агентами, придатними для лікування аномального росту клітин або раку, включаючи, але не обмежуючись ними, агенти, здатні підвищувати протипухлинні імунні реакції, такі як антитіла CTLA4 (антиген цитотоксичних лімфоцитів 4), і інші агенти, здатні блокувати CTLA4; і антипроліферативні агенти, такі як інші інгібітори фарнезилпротейнтрансферази. Специфічні антитіла CTLA4, які можуть бути використані в даному винаході, включають ті, які описані в тимчасовій заявці на патент Сполучених Штатів Америки 60/113647 (зареєстрованій 23 грудня 1998 року), яка включена тут як посилання у всій її повноті.

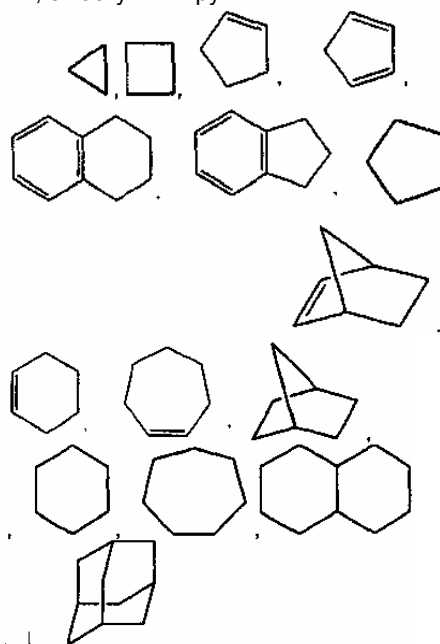
Визначення

Якщо не затверджується інше, наступні терміни, використовувані в описі й формулі винаходу, мають значення, обговорювані нижче. Змінні, визначені в даному розділі, такі як R, X, n і тому подібні, призначені для згадування тільки в даному розділі, і не розглядаються як такі, що мають таке ж значення, яке може використовуватися поза даним розділом визначень. Крім того, багато які групи, визначені тут, можуть бути необов'язково заміщені. Перерахування в даному розділі визначень типових замісників є зразковим і не призначене для обмеження замісників, визначених де-небудь ще в даному описі й формулі винаходу.

«Алкіл» належить до насиченого аліфатичного вуглеводневого радикала, який включає групи із прямим ланцюгом і розгалуженим ланцюгом з 1-20 атомів вуглецю, переважно з 1-12 атомів вуглецю,

більш переважно 1-8 атомів вуглецю або 1-6 атомів вуглецю, або 1-4 атомів вуглецю. «Нижчий алкіл» належить конкретно до алкільної групи з 1-4 атомами вуглецю. Приклади алкільних груп включають метил, етил, пропіл, 2-пропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил тощо. Алкіл може бути заміщеним або незаміщеним. Типові групи замісників включають циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероаліциклічну групу, гідрокси, алкокси, арилокси, меркапто, алкілтіо, арилтіо, ціано, галоген, карбоніл, тіокарбоніл, О-карбаміл, N-карбаміл, О-тіокарбаміл, N-тіокарбаміл, С-амідо, N-амідо, С-карбоксо, О-карбоксо, нітро, силіл, аміно й -NR^xR^y, де R^x і R^y незалежно вибрані із групи, яка складається з водню, алкілу, циклоалкілу, арилу, карбонілу, ацетилу, сульфонілу, трифторметансульфонілу, й об'єднані в п'яти- або шестичленне гетероаліциклічне кільце.

«Циклоалкіл» належить до 3-8-членного вуглецевого моноциклічного кільця, вуглецевого 5-членного/6-членного або 6-членного/6-членного конденсованого біциклічного кільця, або до поліциклічної конденсованої групи («конденсована» кільцева система означає, що кожне кільце в системі ділить сусідню пару атомів вуглецю з будь-яким іншим кільцем у системі), де одне або декілька кілець можуть містити один або декілька подвійних зв'язків, але жодне з кілець не має повністю сполученої системи π-електронів. Прикладами, без обмеження, циклоалкільних груп є циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклопентен, циклогексан, циклогексадієн, адамантан, циклогептан, циклогептатриєн тощо. Циклоалкільна група може бути заміщеною або незаміщеною. Типові групи замісника включають алкіл, арил, гетероарил, гетероаліцикл, гідрокси, алкокси, арилокси, меркапто, алкілтіо, арилтіо, ціано, галоген, карбоніл, тіокарбоніл, С-карбоксо, О-карбоксо, О-карбаміл, N-карбаміл, С-амідо, N-амідо, нітро, аміно й -NR^xR^y, з R^x і R^y визначеними вище. Ілюстративні приклади циклоалкілу одержують, але не обмежуються ними, з наступних груп:



«Алкеніл» належить до алкільної групи, як визначено в даному описі, яка складається щонайменше із двох атомів вуглецю й щонайменше одного подвійного зв'язку вуглець-вуглець. Типові приклади включають, але не обмежуються ними, етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 1-, 2- або 3-бутеніл тощо.

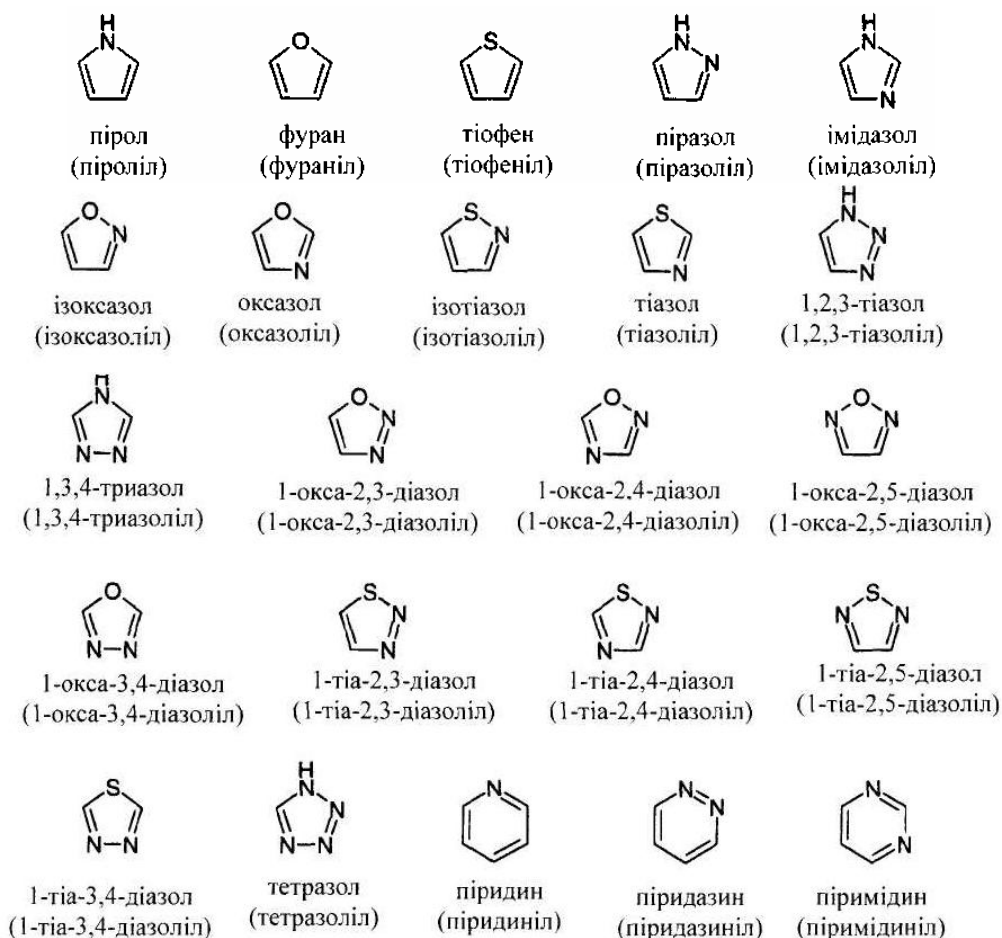
«Алкініл» належить до алкільної групи, як визначено в даному описі, яка складається щонайменше із двох атомів вуглецю й щонайменше одного потрійного зв'язку вуглець-вуглець. Типові приклади включають, але не обмежуються ними, етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-, 2- або 3-бутініл тощо.

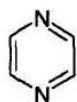
«Арил» належить до вуглецевих моноциклічних груп або поліциклічних груп з конденсованими кільцями з 6-12 атомів вуглецю, які мають повністю сполучену систему π -електронів. Прикладами, без обмеження, арильних груп є феніл, нафталеніл і антраценіл. Арильна група може бути заміщеною або незаміщеною. Типові замісники включають галоген, тригалогенметил, алкіл, гідрокси, алкокси, арилокси, меркапто, алкілтіо, арилтіо, ціано, нітро, карбоніл, тіокарбоніл, С-карбокси, О-карбокси, сульфініл, сульфоніл, О-карбаміл, N-карбаміл, О-тіокарбаміл, N-тіокарбаміл, С-амідо, N-амідо, сульфініл, сульфоніл, аміно й $-NR^xR^y$, з R^x і R^y , визначеними вище.

«Гетероарил» належить до моноциклічної групи або групи з конденсованими кільцями з 5-12 кільцевих атомів, яка містить один, два, три або чотири кільцевих гетероатоми, вибрані з N, O і S, інші кільцеві атоми являють собою С, і, на додаток до цього, має повністю сполучену систему π -електронів. Прикладами, без обмеження, незаміщених гетероарильних груп є пірол, фуран, тіофен, імідазол, оксазол, тiazол, піразол, піридин, прімідін, хінолін, ізохінолін, пурин, тетразол, триазин і карбазол. Гетероарильна група може бути заміщеною або незаміщеною. Типові замісники включають алкіл, циклоалкіл, галоген, тригалогенметил, гідрокси, алкокси, арилокси, меркапто, алкілтіо, арилтіо, ціано, нітро, карбоніл, тіокарбоніл, сульфоамідо, С-карбокси, О-карбокси, сульфініл, сульфоніл, О-карбаміл, N-карбаміл, О-тіокарбаміл, N-тіокарбаміл, С-амідо, N-амідо, аміно й $-NR^xR^y$, з R^x і R^y , визначеними вище.

Фармацевтично прийнятний гетероарил являє собою такий, котрий є досить стабільним для приєднання до сполуки за даним винаходом, приготування у вигляді фармацевтичної композиції й наступного введення пацієнтові, який цього потребує.

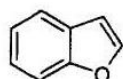
Приклади типових моноциклічних гетероарильних груп включають, але не обмежуються ними:



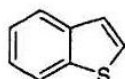


піразин
(піразиніл)

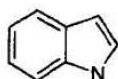
Приклади придатних конденсованих кільцевих гетероарильних груп включають, але не обмежуються ними:



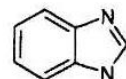
бензофуран
(бензофураніл)



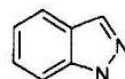
бензотіофен
(бензотіофеніл)



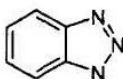
індол
(індоліл)



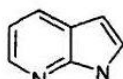
бензімідазол
(бензімідазоліл)



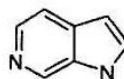
індазол
(індазоліл)



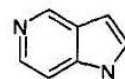
бензотриазол
(бензотриазоліл)



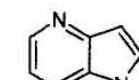
піроло[3,2-*b*]піридин
(піроло[3,2-*b*]піридиніл)



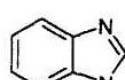
піроло[2,3-*c*]піридин
(піроло[2,3-*c*]піридиніл)



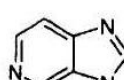
піроло[3,2-*c*]піридин
(піроло[3,2-*c*]піридиніл)



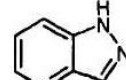
піроло[3,2-*b*]піридин
(піроло[3,2-*b*]піридиніл)



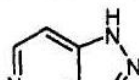
імідазо[4,5-*b*]піридин
(імідазо[4,5-*b*]піридиніл)



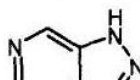
імідазо[4,5-*c*]піридин
(імідазо[4,5-*c*]піридиніл)



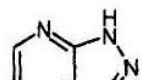
піразоло[4,3-*d*]піридин
(піразоло[4,3-*d*]піридиніл)



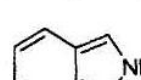
піразоло[4,3-*c*]піридин
(піразоло[4,3-*c*]піридиніл)



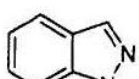
піразоло[3,4-*c*]піридин
(піразоло[3,4-*c*]піридиніл)



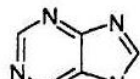
піразоло[3,4-*b*]піридин
(піразоло[3,4-*b*]піридиніл)



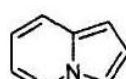
ізоіндол
(ізоіндоліл)



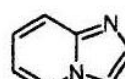
індазол
(індазоліл)



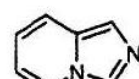
пурин
(пуриніл)



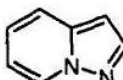
індолізін
(індолізініл)



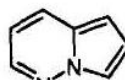
імідазо[1,2-*a*]піридин
(імідазо[1,2-*a*]піридиніл)



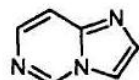
імідазо[1,5-*a*]піридин
(імідазо[1,5-*a*]піридиніл)



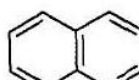
піразоло[1,5-*a*]піридин
(піразоло[1,5-*a*]піридиніл)



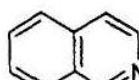
піроло[1,2-*b*]піридазин
(піроло[1,2-*b*]піридазиніл)



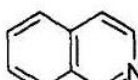
імідазо[1,2-*c*]піримідин
(імідазо[1,2-*c*]піримідиніл)



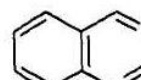
хінолін
(хінолініл)



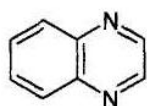
ізохінолін
(ізохінолініл)



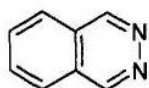
цинолін
(цинолініл)



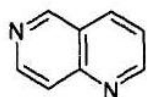
хіназолін
(азахіназолін)



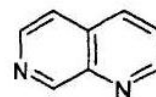
хіноксалін
(хіноксалиніл)



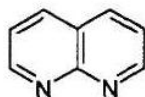
фталазин
(фталазиніл)



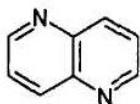
1,6-нафтиридин
(1,6-нафтиридиніл)



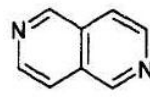
1,7-нафтиридин
(1,7-нафтиридиніл)



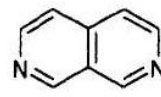
1,8-нафтиридин
(1,8-нафтиридиніл)



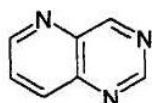
1,5-нафтиридин
(1,5-нафтиридиніл)



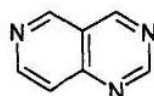
2,6-нафтиридин
(2,6-нафтиридиніл)



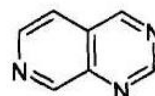
2,7-нафтиридин
(2,7-нафтиридиніл)



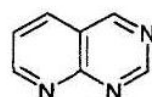
піридо[3,2-d]піримідин
(піридо[3,2-d]піримідиніл)



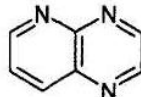
піридо[4,3-d]піримідин
(піридо[4,3-d]піримідиніл)



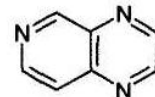
піридо[3,4-d]піримідин
(піридо[3,4-d]піримідиніл)



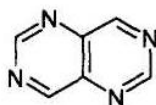
піридо[2,3-d]піримідин
(піридо[2,3-d]піримідиніл)



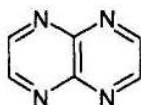
піридо[2,3-b]піразин
(піридо[2,3-b]піразиніл)



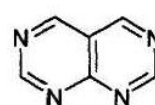
піридо[3,4-b]піразин
(піридо[3,4-b]піразиніл)



піримідо[5,4-d]піримідин
(піримідо[5,4-d]піримідиніл)



піразино[2,3-b]піразин
(піразино[2,3-b]піразиніл)



піримідо[4,5-d]піримідин
(піримідо[4,5-d]піримідиніл)

Термін «гетероаліциклічна» або «гетероцикл» належить до моноциклічної групи або групи з конденсованими кільцями, яка має в кільці (кільцях) від 3 до 12 кільцевих атомів, у якій один або два кільцевих атоми є гетероатомами, вибраними з N, O і S(O)_n (де n дорівнює 0, 1 або 2), а інші кільцеві

атоми являють собою C. Кільця можуть також мати один або декілька подвійних зв'язків. Однак кільця не повинні мати повністю сполучену систему π-електронів. Приклади придатних насичених гетероаліциклічних груп включають, але не обмежуються ними:



оксиран
(оксираніл)



тіаран
(тіараніл)



азиридин
(азиридиніл)



оксетан
(оксетаніл)



тіатан
(тіатаніл)



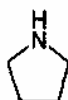
азетидин
(азетидиніл)



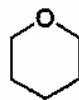
тетрагідрофуран
(тетрагідрофураніл)



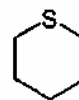
тетрагідротіофен
(тетрагідротіофеніл)



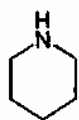
піролідин
(піролідиніл)



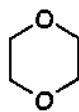
тетрагідропіран
(тетрагідропіраніл)



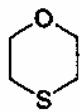
тетрагідротіопіран
(тетрагідротіопіраніл)



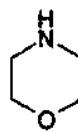
піперидин
(піперидиніл)



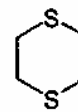
1,4-діоксан
(1,4-діоксаніл)



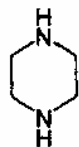
1,4-оксатіан
(1,4-оксатіаніл)



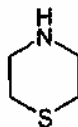
морфолін
(морфолініл)



1,4-дитіан
(1,4-дитіаніл)



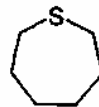
піперазин
(піперазиніл)



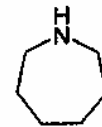
1,4-азатіан
(1,4-азатіаніл)



оксепан
(оксепаніл)



тієпан
(тієпаніл)



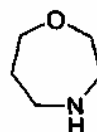
азепан
(азепаніл)



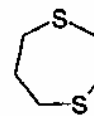
1,4-діоксепан
(1,4-діоксепаніл)



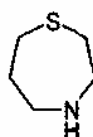
1,4-оксатієпан
(1,4-оксатієпаніл)



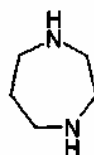
1,4-оксаазепан
(1,4-оксаазепаніл)



1,4-дитієпан
(1,4-дитієпаніл)

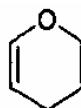


1,4-тієазепан
(1,4-тієазепаніл)

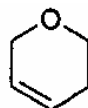


1,4-діазепан
(1,4-діазепаніл)

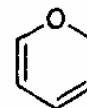
Приклади придатних частково ненасичених гетероаліциклічних груп включають, але не обмежуються ними:



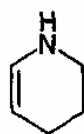
3,4-дигідро-2Н-піран
(3,4-дигідро-2Н-піраніл)



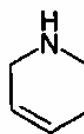
5,6-дигідро-2Н-піран
(5,6-дигідро-2Н-піраніл)



2Н-піран
(2Н-піраніл)



1,2,3,4-тетрагідропіридин
(1,2,3,4-тетрагідропіридиніл)



1,2,5,6-тетрагідропіридин
(1,2,5,6-тетрагідропіридиніл)

Група гетероциклу необов'язково заміщена одним або двома замісниками, незалежно вибраними з галогену, нижчого алкілу, нижчого алкілу, заміщеного карбоксигрупою, складноєфірною гідроксигрупою або моно- або діалкіламіногрупою.

«Гідрокси» належить до групи -ОН.

«Алкокси» належить як до -О-(алкільної), так і до -О-(незаміщеної циклоалкільної) групи. Типові приклади включають, але не обмежуються ними, метокси, етокси, пропокси, бутокси, циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексиллокси тощо.

«Галогеналкокси» належить до -О-(галогеналкільної) групи. Типові приклади включають, але не обмежуються ними, трифторметокси, трибромметокси тощо.

«Арилокси» належить до -О-арильної або -О-гетероарильної групи, як визначено в даному описі. Типові приклади включають, але не обмежуються ними, фенокси, піридинілокси, фуранілокси, тієнілокси, піримідинілокси, піразинілокси тощо, і їхні похідні.

«Меркапто» належить до групи -SH.

«Алкілтіо» належить до -S-(алкільної) або -S-(незаміщеної циклоалкільної) групи. Типові приклади включають, але не обмежуються ними, метилтіо, етилтіо, пропілтіо, бутилтіо, циклопропілтіо, циклобутилтіо, циклопентилтіо, циклогексилтіо тощо.

«Арилтіо» належить до -S-арильної або -S-гетероарильної групи, як визначено в даному описі. Типові приклади включають, але не обмежуються ними, фенілтіо, піридинілтіо, фуранілтіо, тієнілтіо, піримідинілтіо тощо, і їхні похідні.

«Ацил» або «карбоніл» належить до групи -C(O)R", де R" вибраний із групи, яка складається з водню, нижчого алкілу, тригалогенметилу, незаміщеного циклоалкілу, арилу, необов'язково заміщеного одним або декількома, переважно одним, двома або трьома замісниками, вибраними із групи, яка складається з нижчого алкілу, тригалогенметилу, нижчого алкокси, галогену й групи -NR^xR^y, гетероарилу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю), необов'язково заміщеного одним або декількома, переважно одним, двома або трьома, замісниками, вибраними із групи, яка складається з нижчого алкілу, тригалогеналкілу, нижчого алкокси, галогену й групи -NR^xR^y, і гетероаліциклу (зв'язаного через кільцевий атом вуглецю), необов'язково заміщеного одним або декількома, переважно одним, двома або трьома, замісниками, вибраними із групи, яка складається з нижчого алкілу, тригалогеналкілу, нижчого алкокси, галогену й групи -NR^xR^y. Типові ацильні групи включають, але не обмежуються ними, ацетил, трифторацетил, бензоїл тощо.

«Альдегід» належить до ацильної групи, у якій R" являє собою водень.

«Тіоацил» або «тіокарбоніл» належить до групи -C(S)R" з R", визначеним вище.

«Тіокарбонільна» група належить до групи -C(S)R" з R", визначеним вище.

«С-карбокси» група належить до групи -C(O)OR", з R", визначеним вище.

«О-карбокси» група належить до групи -OC(O)R", з R", визначеним вище.

«Складноефірна» група належить до групи -C(O)OR", з R". як визначено в даному описі, за винятком того, що R" не може бути воднем.

«Ацетильна» група належить до групи -C(O)CH₃.

«Галогенова» група належить до фтору, хлору, бромов або йоду, переважно фтору або хлору.

«Тригалогенметильна» група належить до метальної групи, яка має три галогенових замісники, таких як трифторметильна група.

«Ціано» належить до групи -C≡N.

«Сульфінільна» група належить до групи -S(O)R", де, на доповнення до визначеного вище, R" може також бути гідроксигрупою.

«Сульфонільна» група належить до групи -S(O)₂R", де, на доповнення до визначеного вище, R" може також бути гідроксигрупою.

«S-сульфонамідо» належить до групи -S(O)₂NR^xR^y, з R^x і R^y визначеними вище.

«N-сульфонамідо» належить до групи -NR^xS(O)₂R^y, з R^x і R^y, визначеними вище.

«О-карбамільна» група належить до групи -OC(O)NR^xR^y, з R^x і R^y, визначеними вище.

«N-карбаміл» належить до групи R^yOC(O)NR^x, з R^x і R^y визначеними вище.

«О-тіокарбаміл» належить до групи -OC(S)NR^xR^y, з R^x і R^y, визначеними вище.

«N-тіокарбаміл» належить до групи R^yOC(S)NR^x, з R^y і R^x, визначеними вище.

«Аміно» належить до групи -NR^xR^y, де R^x і R^y обидва являють собою водень.

«С-амідо» належить до групи -C(O)NR^xR^y, з R^x і R^y, визначеними вище.

«N-амідо» належить до групи R^xC(O)NR^y, з R^x і R^y, визначеними вище.

«Нітро» належить до групи -NO₂.

«Галогеналкіл» означає алкіл, переважно нижчий алкіл, який заміщений одним або декількома однаковими або різними атомами галогену, наприклад, -CH₂Cl, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃ тощо.

«Гідроксіалкіл» означає алкіл, переважно нижчий алкіл, який заміщений одним, двома або трьома гідроксигрупами; наприклад, гідроксиметил, 1- або 2-гідроксіетил, 1,2-, 1,3- або 2,3-дигідроксипропіл тощо.

«Аралкіл» означає алкіл, переважно нижчий алкіл, який заміщений арильною групою, як визначено вище: наприклад, -CH₂феніл, -(CH₂)₂феніл, -(CH₂)₃феніл, CH₃CH(CH₃)CH₂феніл тощо, і їхні похідні.

«Гетероаралкільна» група означає алкіл, переважно нижчий алкіл, який заміщений гетероарильною групою; наприклад, -CH₂піридиніл, -(CH₂)₂піридиніл, -(CH₂)₃піридиніл тощо, і їхні похідні.

«Моноалкіламіно» означає радикал -NHR, де R являє собою алкільну або незаміщену циклоалкільну групу; наприклад, метиламіно, (1-метилетил)аміно, циклогексиламіно тощо.

«Діалкіламіно» означає радикал -NRR, де кожний з R незалежно являє собою алкільну або незаміщену циклоалкільну групу; диметиламіно, діетиламіно, (1-метилетил)етиламіно, циклогексилметиламіно, циклопентилметиламіно тощо.

«Необов'язковий» або «необов'язково» означає, що описувана далі подія або обставина може, але не повинна обов'язково здійснюватися, і що опис включає випадки, де подія або обставина здійснюється, і випадки, у яких цього не відбувається. Наприклад, «гетероциклічна група, необов'язково заміщена алкільною групою», означає, що алкіл може, але не повинен обов'язково бути присутнім, і що опис включає ситуації, коли гетероциклічна група заміщена алкільною групою, і ситуації, коли гетероциклічна група не заміщена алкільною групою.

«Фармацевтична композиція» належить до суміші однієї або декількох сполук, описаних тут, або їх фізіологічно/фармацевтично прийнятних солей, сольватів, гідратів або проліків, з іншими хімічними компонентами, такими як фізіологічно/фармацевтично прийнятні носії й ексципієнти. Метою фармацевтичної композиції є полегшення введення сполуки в організм.

Як тут використовується, «фізіологічно/фармацевтично прийнятний носій» належить до носія або розріджувача, який не викликає значного подразнення для організму й не погіршує біологічної активності й властивостей уведеної сполуки.

«Фармацевтично прийнятний ексципієнт» належить до інертної речовини, яку додають до фармацевтичної композиції для додаткового полегшення введення сполуки. Приклади, без обмеження, ексципієнтів включають карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри й типи крохмалю, похідні целюлози, желатин, рослинні олії й поліетиленгліколи.

Як тут використовується, термін «фармацевтично прийнятна сіль» належить до таких солей, які зберігають біологічну ефективність і властивості вихідної сполуки. Такі солі включають:

(1) адитивні солі кислот, які можуть бути одержані взаємодією вільної основи вихідної сполуки з неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, азотна кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота й перхлорна кислота тощо, або з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, щавлева кислота, (D) або (L) яблучна кислота, малеїнова кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, саліцилова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота або маленова кислота тощо; або

(2) солі, утворені, коли протон кислоти, присутній у вихідній сполуці, або замінюється іоном металу, наприклад, іоном лужного металу, іоном лужноземельного металу або іоном алюмінію; або координується з органічною основою, такою як етаноламін, діетаноламін, триетаноламін, триметамін, N-метилглюкамін тощо.

"РК" належить до рецепторної протеїнтирозинкінази (RTK), нерцепторної або «клітинної» тирозинкінази (CTK) і серинтреонінкінази (STK).

«Модуляція» або «модулюючий» належить до зміни каталітичної активності RTK, CTK і STK. Зокрема, модулюючий належить до активування каталітичної активності RTK, CTK і STK, переважно до активування або інгібування каталітичної активності RTK, CTK і STK, залежно від концентрації сполуки або солі, для яких RTK, CTK або STK експонуються, або, більш переважно, до інгібування каталітичної активності RTK, CTK і STK.

«Каталітична активність» належить до швидкості фосфорилування тирозину під впливом, безпосередньо або опосередковано, RTK і/або CTK, або фосфорилування серину й треоніну під впливом, безпосередньо або опосередковано, STK.

«Контактування» належить до приведення в контакт сполуки за даним винаходом й цільової РК таким чином, що сполука може впливати на каталітичну активність РК або безпосередньо, тобто шляхом взаємодії із самою кіназою, або опосередковано, тобто шляхом взаємодії з іншою молекулою, від якої залежить каталітична активність кінази. Таке «контактування» може здійснюватися *in vitro*, тобто в пробірці, чашці Петрі або тому подібне. Контактування в пробірці може включати в себе тільки сполуку й РК, що представляє інтерес,

або може включати в себе цілі клітини. Клітини можна також підтримувати або вирощувати в чашках для культур клітин і приводити в контакт із сполукою у цьому навколишньому середовищі. У цьому контексті здатність конкретної сполуки впливати на розлади, пов'язані з РК, тобто IC₅₀ сполуки, визначена нижче, можна визначати до спроби використання сполук *in vivo* з більш складними живими організмами. Для клітин поза організмом існує множина способів, і вони добре відомі фахівцям у даній галузі, контактування РК із сполуками, включаючи, але не обмежуючись ними, безпосередню мікроін'єкцію в клітину й численні методики трансмембранних носіїв.

«*In vitro*» належить до методик, здійснюваних у штучному навколишньому середовищі, такому, наприклад, як, без обмеження, пробірка або культуральне середовище.

«*In vivo*» належить до методик, здійснюваних у живому організмі, такому як, без обмеження, миша, щур або кролик.

«Розлад, пов'язаний з РК», «розлад, обумовлений РК» і «аномальна активність РК» усе належить до стану, який відрізняється неправильною, тобто меншою або, частіше, більшою каталітичною активністю РК, де конкретна РК може являти собою RTK, CTK або STK. Неправильна каталітична активність може виникати в результаті або: (1) експресії РК у клітинах, які звичайно не експресують РК, (2) підвищеної експресії РК, що приводить до небажаної проліферації, диференціації й/або росту клітин, або (3) зменшення експресії РК, що приводить до небажаних скорочень проліферації, диференціації й/або росту клітин. Надактивність РК належить або до ампліфікації кодування гена конкретної РК, або до продукування рівня активності РК, що може корелювати з розладом, пов'язаним із проліферацією, диференціацією й/або ростом клітин (тобто коли рівень РК збільшується, тяжкість одного або декількох симптомів клітинного розладу збільшується). Недостатня активність є, зрозуміло, зворотною, коли тяжкість одного або декількох симптомів клітинного розладу збільшується, коли рівень активності РК зменшується.

«Лікувати», «лікувальний» і «лікування» належить до способу ослаблення або усунення опосередкованого РК клітинного розладу й/або пов'язаних з ним симптомів. По відношенню конкретно до раку, ці терміни просто означають, що ймовірність виживання індивідуума, що страждає на рак, збільшиться, або що один або кілька симптомів захворювання зменшаться.

«Організм» належить до будь-якої живої істоти, яка складається щонайменше з однієї клітини. Живий організм може бути настільки простим, наприклад, як окрема еукаріотична клітина, або настільки складним, як ссавець, включаючи людську істоту.

«Терапевтично ефективна кількість» належить до такої кількості сполуки, що вводиться, яка буде полегшувати певною мірою один або кілька симптомів розладу, що підлягає лікуванню. Стосовно лікування раку терапевтично ефективна кількість належить до такої кількості, яка має щонайменше один з наступних впливів:

- (1) зменшує розмір пухлини;
- (2) інгібує (тобто сповільнює певною мірою, переважно зупиняє) метастазування пухлини;
- (3) інгібує певною мірою (тобто сповільнює певною мірою, переважно зупиняє) ріст пухлини, і
- (4) полегшує певною мірою (або, переважно, усуває) один або кілька симптомів, пов'язаних з раком.

«Моніторинг» означає спостереження або детектування ефекту контактування сполуки із клітиною, яка експресує конкретну РК. Спостережуваний або детектований вплив може являти собою зміну клітинного фенотипу, каталітичної активності РК або зміну взаємодії РК із природним партнером по зв'язуванню. Методики спостереження або детектування таких впливів добре відомі в даній галузі. Вплив вибирають зі зміни або відсутності зміни клітинного фенотипу, зміни або відсутності зміни каталітичної активності зазначеної протеїнкінази, або зміни або відсутності зміни взаємодії зазначеної протеїнкінази із природним партнером по зв'язуванню в кінцевому аспекті даного винаходу.

«Клітинний фенотип» належить до зовнішнього вигляду клітини або тканини, або до біологічної функції клітини або тканини. Прикладами, без обмеження, клітинного фенотипу є розмір клітин, ріст клітин, проліферація клітин, диференціація клітин, виживаність клітин, апоптоз і споживання й використання живильних речовин. Такі фенотипічні характеристики вимірюють за допомогою методик, добре відомих у даній галузі.

«Природний партнер по зв'язуванню» належить до поліпептиду, який зв'язується з конкретною РК у клітині. Природні партнери по зв'язуванню можуть відігравати роль у поширенні сигналу, опосередкованому РК, у процесі передачі сигналу. Зміна взаємодії природного партнера по зв'язуванню з РК може проявлятися сама по собі як підвищена або знижена концентрація комплексу РК/природний партнер по зв'язуванню й, у результаті, у спостережуваній зміні здатності РК до опосередкування передачі сигналу.

Як використовується в даному описі, терміни «оптично чистий», «енантімерно чистий», «чистий енантімер» і «оптично чистий енантімер» означають композицію, яка містить один енантімер сполуки й по суті не містить протилежного енантімера сполуки. Типова оптично чиста сполука містить більше ніж приблизно 80мас.% одного енантімера сполуки й менше ніж приблизно 20мас.% протилежного енантімера сполуки, більш переважно, більше ніж приблизно 90мас.% одного енантімера сполуки й менше ніж приблизно 10мас.% протилежного енантімера сполуки, ще більш переважно, більше ніж приблизно 95мас.% одного енантімера сполуки й менше ніж приблизно 5мас.% протилежного енантімера сполуки й найбільше переважно, більше ніж приблизно 97мас.% одного енантімера сполуки й менше ніж приблизно 3мас.% протилежного енантімера сполуки.

Загальні схеми синтезу сполук за даним винаходом можна знайти в розділі Приклади.

Деякі із загальних методик показані у зв'язку із синтезом сполук, де залишок 1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси являє собою чистий (R)-ізомер, а деякі показані у зв'язку із сполуками, де зазначений залишок являє собою рацемічну суміш. Необхідно зрозуміти, що методики можуть бути використані тут для одержання рацемічних сполук або енантімерно чистих (R)-ізомерів шляхом вибору відповідної рацемічної або енантімерно чистої вихідної речовини.

Методики, показані тут, можуть бути використані для одержання різноманітних енантімерно чистих сполук шляхом вибору відповідної енантімерно чистої вихідної речовини. На доповнення до сполук, показаних тут, даний винахід також представляє енантімерно чисті сполуки, що відповідають сполукам 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламіну й 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іламіну, показаним у [заявці на патент США, серійний №10/786610 (PCT/US2004/005495); у заявці на патент СІЛА, серійний № якої повинен бути привласнений, справа номер PC 32546, зареєстрований 26 серпня 2004 року й озаглавлений "Pyrazolo-Substituted Aminoheteroaryl Compounds as Protein Kinase Inhibitors"; і в заявці на патент США, серійний № якої повинен бути привласнений, справа номер PC 32548, зареєстрований 26 серпня 2004 року й озаглавлений "Aminoheteroaryl Compounds as Protein Kinase Inhibitors"]. Описи цих документів включені тут як посилання у всій їхній повноті.

Якщо не зазначено іншого, у даному описі всі посилання на сполуки за даним винаходом включають посилання на їхні солі, сольвати, гідрати й комплекси, і на їхні сольвати, гідрати й комплекси їхніх солей, включаючи їхні поліморфи, стереоізомери й ізотопно-мічені версії.

Фармацевтично прийнятні солі включають адитивні солі кислот і основ (включаючи дисолі).

Відповідні адитивні солі кислоти одержують із кислот, які утворюють нетоксичні солі. Приклади включають ацетатні, аспартатні, бензоатні, бесилатні, бікарбонатні/карбонатні, бісульфатні/сульфатні, боратні, камсилатні, цитратні, едизилатні, езилатні, формиатні, фумаратні, глюкопнатні, глюконатні, глюкуронатні, гексафторфосфатні, гібензатні, гідрохлоридні/хлоридні, гідробромідні/бромідні, гідройодидні/йодидні, ізетіонатні, лактатні, малатні, малеатні, малонатні, мезилатні, метилсульфатні, нафтилатні, 2-напсилатні, нікотинатні, нітратні, оротатні, оксалаатні, пальмітатні, памоатні, фосфатні/гідрофосфатні/дигідрофосфатні, сахаратні, стеаратні, сукцинатні, тартратні, тозилатні й трифторацетатні солі.

Відповідні солі основ одержують із основ, які утворюють нетоксичні солі. Приклади включають солі алюмінію, аргініну, бензатину, кальцію, холіну, діетиламіну, діоламіну, гліцину, лізину, магнію, меглуміну, оламіну, калію, натрію, трометаміну й цинку.

Огляд відповідних солей див. в ["Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH. Weinheim,

Germany, 2002)], опис якої включено тут як посилання у всій її повноті.

Фармацевтично прийнятна сіль сполук за даним винаходом може бути легко одержана змішуванням разом розчинів сполуки й бажаної кислоти або основи, за бажанням. Сіль можна осаджувати з розчину й збирати фільтруванням або можна витягати випарюванням розчинника. Ступінь іонізації солі може змінюватися від повної іонізації до майже неіонізованої солі.

Сполуки за даним винаходом можуть існувати як у несольватованих, так і в сольватованих формах. Термін «сольват» використовують тут для опису молекулярного комплексу, який містить сполуку за даним винаходом й одну або декілька фармацевтично прийнятних молекул розчинника, наприклад, етанолу. Термін «гідрат» використовується, коли розчинник являє собою воду. Фармацевтично прийнятні сольвати відповідно до даного винаходу включають гідрати й сольвати, у яких розчинник для кристалізації може бути ізотопно заміщеним, наприклад, являти собою D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -ДМСО.

Також включеними в обсяг даного винаходу є комплекси, такі як клатрати, комплекси включення лікарський засіб-хазяїн, де, на противагу зазначеним вище сольватам, лікарський засіб і хазяїн присутні в стехіометричних або нестехіометричних кількостях. Також включеними є комплекси лікарського засобу, які містять два або більше органічних і/або неорганічних компоненти, які можуть знаходитися в стехіометричних або нестехіометричних кількостях. Одержані комплекси можуть бути іонізованими, частково іонізованими або неіонізованими. Огляд таких комплексів див. в [J Pharm Sci, 64(8), 1269-1288 by Haleblan (серпень 1975 рік)], опис якої повністю включений тут як посилання у всій її повноті.

Також в обсяг даного винаходу входять поліморфи, проліки й ізомери (включаючи оптичні, геометричні й таутомерні ізомери) сполук за даним винаходом.

Похідні сполук за даним винаходом, які самі по собі можуть мати низьку фармакологічну активність або не мати взагалі ніякої активності, при введенні пацієнтам можуть бути перетворені на сполуки за даним винаходом, наприклад, шляхом гідролітичного розщеплення. Такі похідні згадуються як «проліки». Додаткову інформацію із застосування проліків можна знайти в ["Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", Vol.14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) і "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association)], описи яких включені тут як посилання у всій їхній повноті.

Проліки відповідно до даного винаходу можуть, наприклад, бути одержані заміною відповідних функціональних груп, які є присутніми у сполуках за даним винаходом, визначеними залишками, відомими фахівцям у даній галузі як «прозалишки», як описано, наприклад, в ["Design of Prodrugs" by H. Bundgaard (Elsevier, 1985)], опис якої повністю включений тут як посилання у всій його повноті.

Деякі приклади проліків відповідно до даного винаходу включають такі:

(i) де сполука містить функціональну групу карбонової кислоти ($-COOH$), заміну її складним ефіром, наприклад, заміну водню (C_1-C_8)алкілом;

(ii) де сполука містить функціональну групу спирту ($-OH$), заміну її простим ефіром, наприклад, заміну водню (C_1-C_6)алканоліоксиметилом; і

(iii) де сполука містить первинну або вторинну функціональну аміногрупу ($-NH_2$ або $-NHR$, де $R \neq H$), заміну її відповідним амідом, наприклад, заміну одного або обох атомів водню (C_1-C_{10})алканоліом.

Додаткові приклади замінюваних груп відповідно до наведених вище прикладів й прикладів інших типів проліків можна знайти в зазначених вище посиланнях.

Нарешті, визначені сполуки за даним винаходом можуть самі по собі діяти як проліки інших сполук за даним винаходом.

Сполуки за даним винаходом, які містять один або кілька асиметричних атомів вуглецю, можуть існувати у вигляді двох або більше стереоізомерів. Коли сполука за даним винаходом містить алкенільну або алкеніленову групу, можливі геометричні цис/транс (або Z/E) ізомери. Коли сполука містить, наприклад, кетогрупу або оксимну групу, або ароматичний залишок, може виникати таутомерна ізомерія («таутомерія»). Одна сполука може демонструвати більше одного типу ізомерії.

Включеними в обсяг даного винаходу є всі стереоізомери, геометричні ізомери й таутомерні форми сполук за даним винаходом, включаючи сполуки, що демонструють більше одного типу ізомерії, і суміші з однією або декількома з них. Також включеними є адитивні солі кислот або основ, де протиіон є оптично активним, наприклад, D-лактат або L-лізин, або рацемічним, наприклад, DL-тарtrat або DL-аргінін.

Цис/транс ізомери можна розділяти за допомогою звичайних методик, добре відомих фахівцям у даній галузі, наприклад, хроматографією й фракційною кристалізацією.

Звичайні методики одержання/виділення індивідуальних енантіомерів включають хіральний синтез із відповідного оптично чистого попередника або розщеплення рацемату (або рацемату солі або похідного), з використанням, наприклад, хіральної вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

Альтернативно, рацемат (або рацемічний попередник) може взаємодіяти з відповідною оптично активною сполукою, наприклад, спиртом, або, у випадку коли сполука містить кислотний або основний залишок, з кислотою або основою, такою як винна кислота або 1-фенілетиламін. Одержану діастереомерну суміш можна розділяти хроматографією й/або фракційною кристалізацією, і один або обидва діастереоізомери перетворити у відповідний чистий енантіомер (енантіомери) засобами, добре відомими фахівцям в даній галузі.

Хіральні сполуки за даним винаходом (і їх хіральні попередники) можуть бути одержані в енантіомернозбагаченій формі з використанням хроматографії, як правило, ВЕРХ, на асиметричній смолі

з рухомою фазою, що складається з вуглеводню, як правило, гептану або гексану, що містять від 0 до 50% ізопропанолу, звичайно від 2 до 20%, і від 0 до 5% алкіламіну, як правило, 0,1% діетиламіну. Концентрування елюату дає збагачену суміш.

Стереоізомерні конгломерати можна розділяти за допомогою звичайних методик, відомих фахівцям у даній галузі; [див., наприклад, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel (Wiley, New York, 1994)], опис якої включено тут як посилання у всій його повноті.

Даний винахід також включає ізотопно-мічені сполуки за даним винаходом, де один або кілька атомів замінені атомом, що має такий же атомний номер, але атомну масу або масове число, відмінне від атомної маси або масового числа, що звичайно зустрічається в природі. Приклади ізотопів, придатних для включення в сполуки за даним винаходом, включають ізотопи водню, такі як ^2H і ^3H , вуглецю, такі як ^{11}C , ^{13}C і ^{14}C , хлору, такі як ^{36}Cl , фтору, такі як ^{18}F , йоду, такі як ^{123}I і ^{125}I , азоту, такі як ^{13}N і ^{15}N , кисню, такі як ^{15}O , ^{17}O і ^{18}O , фосфору, такі як ^{32}P , і сірки, такі як ^{35}S . Визначені ізотопно-мічені сполуки за даним винаходом, наприклад, які містять радіоактивний ізотоп, є корисними при дослідженнях розподілу лікарського засобу й/або субстрату в тканинах. Радіоактивні ізотопи тритій, ^3H і вуглець-14, ^{14}C , є особливо придатними для цієї мети, з огляду на їхню простоту включення й прості засоби детектування. Заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій, H , може давати певні терапевтичні переваги, які виникають завдяки більшій метаболічній стабільності, наприклад, збільшений час напівжиття *in vivo* або зменшені вимоги до дозування, і, отже, можуть бути переважними в деяких обставинах. Заміщення ізотопами, що випускають позитрони, такими як ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O і ^{13}N , можуть бути корисними при дослідженнях Positron Emission Tomography (PET) для вивчення розташування рецепторів субстрату.

Ізотопно-мічені сполуки за даним винаходом, як правило, можуть бути одержані за допомогою звичайних методик, відомих фахівцям у даній галузі, або за допомогою способів, аналогічних тим, які тут описані, з використанням відповідного ізотопно-міченого реагенту замість неміченого реагенту, використовуюваного в деяких випадках.

Фармацевтично прийнятні сольвати відповідно до даного винаходу включають такі, у яких розчинник кристалізації може бути ізотопно заміщеним, наприклад D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -ДМСО.

Сполуки за даним винаходом, призначені для фармацевтичного застосування, можна вводити у вигляді кристалічних або аморфних продуктів, або їхніх сумішей. Вони можуть бути одержані, наприклад, у вигляді твердих шарів, порошоків або плівок такими способами, як преципітація, кристалізація, сушіння виморожуванням, сушіння розпилюванням або сушіння випарюванням. Для цієї мети може використовуватися мікрохвильове або радіочастотне сушіння.

Сполуки можна вводити окремо або в сполученні з однією або декількома іншими сполуками за даним винаходом, або в сполученні з одним або декількома іншими лікарськими засобами (або у

вигляді будь-якого їхнього сполучення). Як правило, їх будуть вводити у вигляді препарату в асоціації з одним або декількома фармацевтично прийнятними ексципієнтами. Термін «ексципієнт» використовують тут для опису будь-якого інгредієнта, відмінного від сполуки (сполук) за даним винаходом. Вибір ексципієнта буде у великій мірі залежати від таких факторів, як конкретний спосіб введення, вплив ексципієнта на розчинність і стабільність, і природа лікарської форми.

Фармацевтичні композиції, придатні для доставки сполук за даним винаходом, і способи їхнього одержання будуть легко зрозумілі фахівцям у даній галузі. Такі композиції й способи їхнього одержання можуть бути знайдені, наприклад, в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995), опис якого включено тут як посилання у всій його повноті.

Пероральне введення

Сполуки за даним винаходом можна вводити перорально. Пероральне введення може включати ковтання, так що сполука надходить у шлунково-кишковий тракт, або ж може бути використане булакне або сублінгвальне введення, за допомогою якого сполука надходить у потік крові безпосередньо з ротової порожнини.

Препарати, придатні для перорального введення, включають тверді препарати, такі як таблетки, капсули, що містять частинки, рідини або порошки, коржі (включаючи наповнені рідиною), жувальну гумку, мульти- і наночастинки, гелі, твердий розчин, ліпосоми, плівки (включаючи мукоадгезивні), супозиторії, спреї й рідкі препарати.

Рідкі препарати включають суспензії, розчини, сиропи й еліксири. Такі препарати можуть використовуватися як наповнювачі в м'яких або твердих капсулах і, як правило, містять носій, наприклад, воду, етанол, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, метилцелюлозу або відповідну олію, і один або декілька емульгуючих агентів і/або суспендуючих агентів. Рідкі препарати можуть бути також одержані розведенням твердої речовини, наприклад, із саше.

Сполуки за даним винаходом можуть бути також використані у швидкокорозчинних, швидкодезінтегрованих лікарських формах, таких як ті, які описуються в [Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, Liang and Chen (2001)], опис якої включено тут як посилання у всій її повноті.

Для таблеткових лікарських форм, залежно від дози, лікарський засіб може займати від 1мас.% до 80мас.% від лікарської форми, частіше від 5мас.% до 60мас.% від лікарської форми. На доповнення до лікарського засобу, таблетки звичайно містять дезінтегрант. Приклади дезінтегрантів включають натрій-крохмаль гліколят, натрій-карбоксиметилцелюлозу, кальцій-карбоксиметилцелюлозу, кроскармелозу натрію, кросповідон, полівінілпіролідон, метилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, нижчу алкілзаміщену гідроксипропілцелюлозу, крохмаль, попередньо желатинізований крохмаль і альгінат натрію. Як правило, дезінтегрант буде становити від 1мас.% до 25мас.%, переважно від 5мас.% до 20мас.% від лікарської форми.

Сполучні, як правило, використовуються для додавання когезивних якостей таблетковому препарату. Придатні сполучні включають мікрокристалічну целюлозу, желатин, цукри, поліетиленгліколь, природні й синтетичні смоли, полівінілпіролідон, попередньо желатинізований крохмаль, гідроксипропілцелюлозу й гідроксипропілметилцелюлозу. Таблетки можуть також містити розріджувачі, такі як лактоза (моногідрат, висушений розпиленням моногідрат, безводна тощо), маніт, ксиліт, декстрозу, сахарозу, сорбіт, мікрокристалічну целюлозу, крохмаль і дигідрат двоосновного фосфату кальцію.

Таблетки також можуть необов'язково включати поверхнево-активні агенти, такі як лаурилсульфат натрію й полісорбат 80, і речовини, що сприяють ковзанню, такі як діоксид кремнію й тальк. Коли вони присутні, поверхнево-активні агенти, як правило, знаходяться у кількостях від 0,2мас.% до 5мас.% таблетки, а речовини, що сприяють ковзанню, як правило, від 0,2мас.% до 1мас.% таблеток.

Таблетки звичайно містять також лубриканти, такі як стеарат магнію, стеарат кальцію, стеарат цинку, стеарилфумарат натрію й суміші стеарату магнію з лаурилсульфатом натрію. Лубриканти звичайно присутні в кількостях від 0,25мас.% до 10мас.%, переважно від 0,5мас.% до 3мас.% таблеток.

Інші звичайні інгредієнти включають антиоксиданти, барвники, ароматизуючі агенти, консерванти й агенти, що маскують смак.

Типові таблетки містять приблизно до 80мас.% лікарського засобу, приблизно від 10мас.% до приблизно 90 мас.% сполучного, приблизно від 0мас.% до приблизно 85мас.% розріджувача, приблизно від 2мас.% до приблизно 10мас.% дезінтегранту й приблизно від 0,25 мас.% до приблизно 10мас.% лубриканту.

Таблеткові суміші можна штампувати безпосередньо або за допомогою валків, з утворенням таблеток. Таблеткові суміші або частини сумішей можна альтернативно гранулювати у вологому стані, у сухому стані або з розплаву, стверджувати із розплаву або екструдувати перед таблетуванням. Кінцевий препарат може містити один або кілька шарів і може мати або не мати покриття; або може бути інкапсульований.

Приготування таблеток докладно обговорюється в ["Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol.1", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X)], опис якої повністю включено тут як посилання у всій її повноті.

Тверді препарати для перорального введення можуть бути складені з можливістю безпосереднього й/або модифікованого вивільнення. Препарати з модифікованим вивільненням включають уповільнене, тривале, імпульсне, контрольоване, цільове й програмоване вивільнення.

Відповідні препарати з модифікованим вивільненням описуються в [патенті США №6106864]. Подробиці інших придатних методик вивільнення, таких як високоенергетичні дисперсії й осмотичні й забезпечені покриттям частинки, можна знайти в

[Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001)]. Використання жувальної гумки для досягнення контрольованого вивільнення описується в заявці на міжнародний патент [WO 00/35298]. Описи цих рекомендацій включено тут як посилання у всій їхній повноті.

Парентеральне введення

Сполуки за даним винаходом можна також вводити безпосередньо в кровотік, у м'яз або у внутрішній орган. Відповідні засоби для парентерального введення включають внутрішньовенні, внутрішньоартеріальні, внутрішньочеревинні, інтратекальні, штрівентрикулярні, внутрішньоуретральні, надчеревні, внутрішньочерепні, внутрішньом'язові й підшкірні. Відповідні пристрої для парентерального введення включають голкові (включаючи мікроголки) інжектори, інжектори без голок і інфузійні методики.

Парентеральні препарати являють собою, як правило, водні розчини, які можуть містити ексципієнти, такі як солі, вуглеводи й буферні агенти (переважно для рН від 3 до 9), але для деяких застосувань вони можуть бути більш зручно приготовлені у вигляді стерильного неводного розчину або у вигляді висушеної форми, які повинні використовуватися в сполученні з відповідним носієм, таким як стерильна вода, яка не містить пірогенів.

Одержання парентеральних препаратів у стерильних умовах, наприклад, ліофілізацією, може бути легко здійснене з використанням стандартних фармацевтичних методик, добре відомих фахівцям у даній галузі.

Розчинність сполук за даним винаходом, використовуваних при одержанні парентеральних розчинів, може бути збільшена використанням відповідних методик приготування, таких як включення агентів, що підвищують розчинність.

Препарати для парентерального введення можуть бути приготовлені з можливістю безпосереднього й/або модифікованого вивільнення. Препарати з модифікованим вивільненням включають уповільнене, тривале, імпульсне, контрольоване, цільове й програмоване вивільнення. Таким чином, сполуки за даним винаходом можуть бути приготовлені у вигляді твердого продукту, напівтвердого продукту або тиксотропної рідини для введення у вигляді імплантованого депо, що забезпечує модифіковане вивільнення активної сполуки. Приклади таких препаратів включають покриті лікарськими засобами стенти й мікросфери PGLA.

Місцеве введення

Сполуки за даним винаходом можна також вводити місцево, на/у шкіру або слизову оболонку, тобто дермально або трансдермально. Типові препарати для цієї мети включають гелі, гідрогелі, лосьйони, розчини, креми, мазі, пудри, перев'язні засоби, піни, плівки, нашірні пластири, пластинки, імпланти, губки, волокна, пов'язки й мікроемульсії. Також можуть використовуватися ліпосоми. Типові носії включають спирт, воду, мінеральне масло, рідкий вазелін, білий вазелін, гліцерин, поліетиленгліколь і пропіленгліколь. Можуть бути включені підсилювачі проникності; [див., наприклад, J Pharm Sci, 88(10), 955-958 by Finnin and Morgan (Oktober

1999)]. Інші засоби для місцевого введення включають доставку шляхом електропорації, іонтофорезу, фонофорезу, сонофорезу й ін'єкції за допомогою мікроголок або без голок (наприклад, Powderject™, Bioject™ тощо). Опис цих рекомендацій включено тут як посилання у всій їхній повноті.

Препарати для місцевого введення можуть бути приготовлені з можливістю безпосереднього й/або модифікованого вивільнення. Препарати з модифікованим вивільненням включають уповільнене, тривале, імпульсне, контрольоване, цільове й програмоване вивільнення.

Інгаляційне/інтраназальне введення

Сполуки за даним винаходом можуть бути також введені інтраназально або шляхом інгаляції, як правило, у формі сухого порошку (або самого по собі, у вигляді суміші, наприклад, у сухій суміші з лактозою, або у вигляді частинок змішаного компонента, наприклад, змішаного з фосфоліпідами, такими як фосфатидилхолін) з інгалятора для сухого порошку або у вигляді аерозольного спрею, контейнера високого тиску, насоса, спрею, атомайзера (переважно атомайзера, що використовує електрогідродинаміку для одержання тонкодисперсного туману) або небулайзера, з використанням відповідного пропеленту, такого як 1,1,1,2-тетрафторпентан або 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан, або без нього. Для інтраназального застосування порошок може включати біоадгезивний агент, наприклад, хітозан або циклодекстрин.

Контейнер високого тиску, насос, спрей, атомайзер або небулайзер містить розчин або суспензію сполуки (сполук) за даним винаходом, який включає, наприклад, етанол, водний розчин етанолу або відповідний альтернативний агент для диспергування, солюбілізації або продовження вивільнення активної речовини, пропелент (пропеленти) як розчинник і необов'язкову поверхнево-активну речовину, таку як триолеат сорбітану, олеїнова кислота або олігомолочна кислота.

Перед використанням у препараті у вигляді сухого порошку або суспензії продукт лікарського засобу доводять до мікронних розмірів, придатних для доставки шляхом інгаляції (як правило, менше ніж 5 мікрон). Цього можна досягти будь-яким відповідним способом здрібнювання, таким як здрібнювання в спіральному струмені, струминне здрібнювання в псевдозрідженому шарі, обробка у надкритичній рідині з одержанням наночастинок, гомогенізація високого тиску або сушіння розпилюванням.

Капсули (виготовлені, наприклад, з желатину або НРМС), білстери й картриджі для застосування в інгаляторі або інсуфляторі можуть бути приготовлені так, щоб вони містили порошкову суміш сполуки за даним винаходом, придатну порошкову основу, таку як лактоза або крохмаль, і модифікатор характеристик, такий як 1-лейцин, маніт або стеарат магнію. Лактоза може бути безводною або знаходитися у формі моногідрату, останнє - переважно. Інші придатні ексципієнти включають декстран, глюкозу, мальтозу, сорбіт, ксиліт, фруктозу, сахарозу й трегалозу.

Препарат у вигляді розчину для застосування в атомайзері, який використовує електрогідродинаміку для одержання тонкодисперсного туману, може містити від 1мкг до 20мг сполуки за даним винаходом на одну дію, і об'єм однократної дії може змінюватися від 1мл до 100мл. Типовий препарат містить сполуку за даним винаходом, пропіленгліколь, стерильну воду, етанол і хлорид натрію. Альтернативні розчинники, які можуть використовуватися замість пропіленгліколю, включають гліцерин і поліетиленгліколь.

Відповідні ароматизатори, такі як ментол і левоментол, або підсолоджувачі, такі як сахарин або сахарин натрій, можуть бути додані до цих препаратів за даним винаходом, призначеним для інгаляційного/інтраназального введення.

Препарати для інгаляційного/інтраназального введення можуть бути приготовлені з можливістю безпосереднього й/або модифікованого вивільнення, з використанням, наприклад, співполімеру DL-молочної кислоти й гліколевої кислоти (PGLA). Препарати з модифікованим вивільненням включають уповільнене, тривале, імпульсне, контрольоване, цільове й програмоване вивільнення.

У випадку інгаляторів для сухого порошку й аерозолів, одиниця дози визначається за допомогою клапана, що доставляє відміряну кількість. Одиниці відповідно до даного винаходу, як правило, організуються для введення відміряної дози або "пшику", що містить бажану кількість сполуки за даним винаходом. Загальну щоденну дозу можна вводити в разовій дозі або, частіше, у вигляді розділених доз протягом дня.

Ректальне/інтравагінальне введення

Сполуки за даним винаходом можуть бути введені ректально або вагінально, наприклад, у формі супозиторія, пєсарія або клізми. Масло какао являє собою традиційну основу для супозиторіїв, але різні альтернативи можуть використовуватися, якщо це необхідно.

Препарати для ректального/вагінального введення можуть бути приготовлені з можливістю безпосереднього й/або модифікованого вивільнення. Препарати з модифікованим вивільненням включають уповільнене, тривале, імпульсне, контрольоване, цільове й програмоване вивільнення.

Окулярне введення

Сполуки за даним винаходом можуть бути також введені безпосередньо в око або у вухо, як правило, у формі крапель суспензії частинок мікронних розмірів або розчину в ізотонічному, що має заданий рН, стерильному сольовому розчині. Інші препарати, придатні для окулярного й аурального введення, включають мазі, біодеградовані (наприклад, губки з поглинального гелю, колаген) і недеградовані біологічно (наприклад, силіконові) імпланти, пластинки, лінзи й системи частинок або везикул, таких як ніосоми або ліпосоми. Полімер, такий як поперечнозшита поліакрилова кислота, полівініловий спирт, гіалуронова кислота, целюлозний полімер, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксietилцелюлоза або метилцелюлоза, або гетерополісахаридний полімер, наприклад, геланова камедь, може бути включений разом з консервантом, таким як бензалконійхлорид. Такі

препарати можуть також доставлятися шляхом інтофорезу.

Препарати для окулярного/аурального введення можуть бути приготувані з можливістю безпосереднього й/або модифікованого вивільнення. Препарати з модифікованим вивільненням включають уповільнене, тривале, імпульсне, контрольоване, цільове або програмоване вивільнення.

Інші методики

Сполуки за даним винаходом можуть бути об'єднані з розчинними макромолекулярними речовинами, такими як циклодекстрин і його відповідні похідні, або полімери, що містять поліетиленгліколь, для поліпшення їхньої розчинності, швидкості розчинення, маскування смаку, біодоступності й/або стабільності для використання в кожному із зазначених вище способів введення.

Комплекси лікарський засіб-циклодекстрин, наприклад, як виявлено, у цілому придатні для більшості лікарських форм і способів введення. Можуть використовуватися комплекси, як із включенням, так і без включення. Як альтернатива безпосередньому комплексоутворенню з лікарським засобом, циклодекстрин може використовуватися як допоміжна добавка, тобто у вигляді носія, розріджувача або солюбілізатора. Найчастіше для цих цілей використовують альфа-, бета- і гамма-циклодекстрини, приклади яких можна знайти в РСТ публікаціях заявок на Міжнародний патент [№№WO 91/11172, WO 94/02518 і WO 98/55148], описи яких включено тут як посилання у всій їхній повноті.

Дозування

Кількість уведеної активної сполуки буде залежати від суб'єкта, що підлягає лікуванню, тяжкості розладу або стану, швидкості введення, виведення сполуки й відповідальності лікаря, який призначає лікування. Однак, ефективне дозування, як правило, знаходиться в межах приблизно від 0,001 до приблизно 100мг на кг маси тіла на день, переважно приблизно від 0,01 до приблизно 35мг/кг/день, у разовій дозі або в розділених дозах. Для 70-кг людини це склало б кількість приблизно від 0,07 до приблизно 7000мг/день, переважно приблизно від 0,7 до приблизно 2500мг/день. У деяких випадках рівні дозування нижче нижньої межі зазначеного вище діапазону можуть бути більш ніж адекватними, у той час як в інших випадках можуть використовуватися ще більші дози, не викликаючи ніякого шкідливого побічного впливу, при цьому такі більші дози, як правило, розділяють на кілька менших доз для введення протягом дня.

Набори

Оскільки може бути бажаним введення комбінації активних сполук, наприклад, для лікування конкретного захворювання або стану, в обсязі даного винаходу передбачається, що дві або більше фармацевтичні композиції, щонайменше одна з яких містить сполуку відповідно до даного винаходу, можуть бути зручно об'єднані у формі набору, придатного для спільного введення композицій. Таким чином, набір за даним винаходом містить дві або більше окремих фармацевтичних компози-

цій, щонайменше одна з яких містить сполуку за даним винаходом, і засоби для роздільного розміщення таких композицій, такі як контейнер, пляшка з декількома відділеннями або пакет з фольги з декількома відділеннями. Прикладом такого набору є звичайна блістерна упаковка, використовувана для упакування таблеток, капсул тощо.

Набір за даним винаходом особливо придатний для введення різних лікарських форм, наприклад, для перорального й парентерального введення, для введення окремих композицій з різними інтервалами між дозуваннями або для титрування окремих композицій по відношенню одна до одної. Для зручності набір, як правило, містить інструкції для введення й може забезпечуватися етикеткою для пам'яті.

Приклади

У представлених далі прикладах, "Et" означає етил, "Ac" означає ацетил, "Me" означає метил, "Ms" означає метансульфоніл (CH_3SO_2), "iPr" означає ізопропіл, "HATU" означає гексафторфосфат 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію, "Ph" означає феніл, "Boc" означає трет-бутоксикарбоніл, "EtOAc" означає етилацетат, "HOAc" означає оцтову кислоту, "NEt₃" або "Et₃N" означає триетиламін, "TGF" означає тетрагідрофуран, "DIC" означає діізопропілкарбодіїмід, "HOBt" означає гідроксибензотриазол, "MeOH" означає метанол, "i-PrOAc" означає ізопропілацетат, "KOAc" означає ацетат калію, "DMCO" означає диметилсульфоксид, "AcCl" означає ацетилхлорид, "CDCl₃" означає дейтерійований хлороформ, "MTBE" означає метил-трет-бутиловий ефір, "DMFA" означає диметилформамід, "Ac₂O" означає оцтовий ангідрид, "Me₃SOI" означає йодид триметилсульфоксонію, "DMAP" означає 4-диметиламінопіридин, "dppf" означає дифенілфосфінофероцен, "DME" означає диметиловий ефір етиленгліколю, "HOBt" означає 1-гідроксибензотриазол, "EDC" означає 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїмід.

Представлені далі приклади наводяться для ілюстрації даного винаходу. Необхідно зрозуміти, однак, що даний винахід не повинен обмежуватися конкретними умовами або деталями, описаними в цих прикладах.

Реагенти можуть бути синтезовані, як тут показано, або є доступними з комерційних джерел [наприклад, Aldrich, Milwaukee, WI; Acros, Morris Plains, NJ; Biosynth International, Naperville, IL; Frontier Scientific, Logan, UT; TCI America, Portland, OR; Combi-Blocks, San Diego, CA; Matrix Scientific, Columbia, SC; Acros, Morris Plains, NJ; Alfa Aesar, Ward Hill, MA; Apollo Scientific, UK; тощо], або можуть бути синтезовані за методиками, відомими у даній галузі.

Синтез декількох конкретних реагентів показаний [у заявці на патент США, серійний №10/786610, озаглавлений "Aminoheteroaryl Compounds as Protein Kinase Inhibitors", зареєстрований 26 лютого 2004 року, і у відповідній заявці на Міжнародний патент РСТ/US2004/005495 з таким же заголовком, зареєстрований 26 лютого 2004 року]. Інші реагенти можуть бути синтезовані шляхом адаптації наведених там методик, і фахівець у

даній галузі може легко адаптувати ці методики для одержання бажаних сполук. Крім того, ці посилання містять загальні методики й конкретні приклади одержання великої кількості гетероариламіносполук, і фахівець у даній галузі може легко адаптувати такі методики й приклади для одержання сполук за даним винаходом. Описи цих рекомендацій включено тут як посилання у всій їхній повноті.

Коли згадується загальна або зразкова методика синтезу, фахівець у даній галузі може легко визначити відповідні реагенти, якщо вони не зазначені, виходячи із загальних або зразкових методик. Деякі із загальних методик наводяться як приклади одержання конкретних сполук. Фахівець у даній галузі може легко адаптувати такі методики до синтезу інших сполук. Необхідно зрозуміти, що групи R, показані в загальних методиках, як мається на увазі, є узагальненими й необмежуваними й не відповідають визначенням груп R в інших місцях даного документа. Кожна така група R являє собою один або множину хімічних залишків, які можуть бути такими ж або відрізнятися від інших хімічних залишків, також представлених тим же символом R. Фахівець у даній галузі може легко визначити діапазон груп R, придатних для прикладів синтезу. Крім того, подання незаміщеного положення в структурах, показаних або згадуваних у загальних методиках, наводиться для зручності й не означає заміщення, як описано тут в іншому місці. Щодо конкретних груп, які можуть бути присутніми або як групи R у загальних методиках, або як необов'язкові непоказані замісники, це належить до описів в інших частинах даного документа, включаючи формулу винаходу, сутність винаходу й докладний опис.

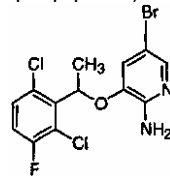
Деякі загальні методики показані з посиланнями на синтез сполук, де залишок 1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси являє собою чистий (R)-ізомер, а деякі показані з посиланнями на сполуки, у яких зазначений залишок являє собою рацемічну суміш. Необхідно зрозуміти, що методики можуть використовуватися для одержання рацемічних сполук або енантімерно чистих (R)-ізомерів шляхом вибору відповідної рацемічної або енантімерно чистої вихідної речовини.

Методики, показані тут, можуть використовуватися для одержання великої різноманітності енантімерно чистих сполук шляхом вибору відповідної енантімерно чистої вихідної речовини. На доповнення до сполук, показаних тут, даний винахід також передбачає енантімерно чисті сполуки, які відповідають сполукам 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламіну й 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іламіну, показаним [у заявці на патент США, серійний №10/786610 (PCT/US2004/005495); у заявці на патент США, серійний № повинен бути привласнений, номер справи PC 32546, зареєстрований 26 серпня 2004 року й озаглавлений "Pyrazolo-Substituted Aminoheteroaryl Compounds as Protein Kinase Inhibitors"; і в заявці на патент США, серійний №, повинен бути привласнений, номер справи PC 32548, зареєстрований 26 серпня 2004 року й озаглавлений "Aminoheteroaryl Compounds as

Protein Kinase Inhibitors"]. Описи цих документів повністю включені тут як посилання у всій їхній повноті.

Вибір вихідних речовин

5-Бром-3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламін (рацемат):



1,2,6-Дихлор-3-фторацетофенон (15г, 0,072моль) перемішують у ТГФ (150мл, 0,5М) при 0°C на льодяній бані протягом 10хв. Повільно додають алюмогідрид літію (2,75г, 0,072моль). Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджують на льодяній бані й додають по краплях воду (3мл) з наступним додаванням 15% NaOH (3мл) (повільно). Суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 30хв. Додають 15% NaOH (9мл), MgSO₄ і суміш фільтрують для видалення твердих продуктів. Тверді продукти промивають ТГФ (50мл) і фільтрат концентрують із одержанням 1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етанолу (14,8г, вихід 95%) у вигляді жовтого масла.

¹H-ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 1,45 (д, 3H), 5,42 (м, 2H), 7,32 (м, 1H), 7,42 (м, 1H).

2. До перемішаного розчину трифенілфосфіну (8,2г, 0,03моль) і DEAD (13,65мл 40% розчину в толуолі) у ТГФ (200мл) при 0°C додають розчин 1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етанолу (4,55г, 0,021моль) і 3-гідроксинітропіридину (3,35г, 0,023моль) у ТГФ (200мл). Одержаний яскраво-жовтогогарячий розчин перемішують в атмосфері азоту при температурі навколишнього середовища протягом 4 годин, при цьому всі вихідні речовини реагують. Розчинник видаляють і неочищений продукт сухим завантажують на силікагель і елюють сумішшю етилацетат-гексан (20:80), одержуючи 3-(2,6-дихлор-3-фторбензилокси)-2-нітропіридин (6,21г, 0,021моль, 98%) у вигляді рожевого твердого продукту.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ 1,8-1,85 (д, 3H), 6,0-6,15 (кв, 1H), 7,0-7,1 (т, 1H), 7,2-7,21 (д, 1H), 7,25-7,5 (м, 2H), 8,0-8,05 (д, 1H).

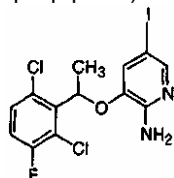
3. У перемішуваний суміші AcOH (650мл) і EtOH (500мл) суспендують 3-(2,6-дихлор-3-фторбензилокси)-2-нітропіридин (9,43г, 0,028моль) і залізну стружку (15,7г, 0,28моль). Реакційну суміш повільно кип'ятять зі зворотним холодильником і дають перемішуватися протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, потім додають діетиловий ефір (500мл) і воду (500мл). Розчин обережно нейтралізують додаванням карбонату натрію. Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином NaHCO₃ (2×100мл), H₂O (2×100мл) і насиченим розчином солі (1×100мл), потім сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують досуха у вакуумі з одержанням 3-(2,6-дихлор-3-фторбензилокси)піридин-2-іламіну (9,04г, 0,027моль, 99%) у вигляді ясно-рожевого твердого продукту.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ 1,8-1,85 (д, 3H), 4,9-5,2 (уш.с, 2H), 6,7-6,84 (кв, 1H), 7,0-7,1 (м, 1H), 7,2-7,3 (м, 1H), 7,6-7,7 (м, 1H).

4. Перемішуваний розчин 3-(2,6-дихлор-3-фторбензилокси)піридин-2-іламіну (9,07г, 0,03моль) в ацетонітрилі охолоджують до 0°C на льодяній бані. До цього розчину додають порціями N-бромсукцинімід (NBS) (5,33г, 0,03моль). Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 15хв. Реакційну суміш концентрують досуха у вакуумі. Одержане темне масло розчиняють в EtOAc (500мл) і очищають хроматографією на силікагелі. Потім розчинники видаляють у вакуумі з одержанням 5-бром-3-[1-(2,6-дихлор-3-фторбензилокси)піридин-2-іламіну] (5,8г, 0,015моль, 51%) у вигляді білого твердого продукту.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ 1,85-1,95 (д, 3H), 4,7-5,0 (уш.с, 2H), 5,9-6,01 (кв, 1H), 6,8-6,95 (д, 1H), 7,01-7,2 (т, 1H), 7,4-7,45 (м, 1H), 7,8-7,85 (д, 1H).

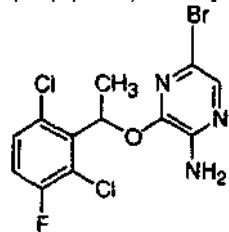
5-Йод-3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламін (рацемат):



До розчину 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламіну (10,0г, 33,2ммоль) в ацетонітрилі (600мл) і оцтовій кислоті (120мл) додають N-йодсукцинімід (11,2г, 49,8ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин і реакцію гасять розчином Na₂S₂O₅. Після випарювання залишок розподіляють між етилацетатом і водою. Органічний шар промивають 2N розчином NaOH, насиченим розчином солі й сушать над Na₂SO₄. Неочищений продукт очищають на колонці із силікагелем з одержанням 5-йод-3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламіну (7,1г, вихід 50%).

MS m/z 427 [M+1]. ¹H-ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ м. ч. 1,74 (д, J=6,57Гц, 3H), 5,91-5,99 (м, 3H), 6,82 (д, J=1,26Гц, 1H), 7,46 (т, J=8,72Гц, 1H), 7,56 (дд, J=8,97, 4,93Гц, 1H), 7,62 (д, J=1,52Гц, 1H).

5-Бром-3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламін (рацемат):



1,2,6-Дихлор-3-фторацетофенон (15г, 0,072моль) перемішують у ТГФ (150мл, 0,5М) при 0°C на льодяній бані протягом 10хв. Повільно додають алюмогідрид літію (від Aldrich, 2,75г, 0,072моль) Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджують на льодяній бані й по краплях додають воду (3мл) з наступним додаванням 15% NaOH (3мл) (повільно). Суміш

перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 30хв. Додають 15% NaOH (9мл), MgSO₄ і суміш фільтрують для видалення твердих продуктів. Тверді продукти промивають ТГФ (50мл) і фільтрат концентрують із одержанням 1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етанолу (14,8г, вихід 95%) у вигляді жовтого масла.

¹H-ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 1,45 (д, 3H), 5,42 (м, 2H), 7,32 (м, 1H), 7,42 (м, 1H).

2. 5-Бром-3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламін одержують, додержуючись методики 2, нижче, з 1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етанолу й 3,5-дибромпіридин-2-іламіну.

¹H-ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 1,74 (д, 3H), 6,40 (м, 1H), 6,52 (уш.с, 2H), 7,30 (м, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,56 (с, 1H); MS m/z 382 (M+1).

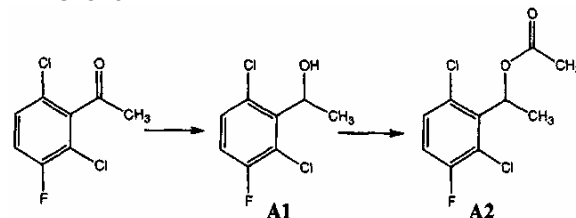
Енантіомерно чисті вихідні речовини

PLE являє собою фермент, вироблений Roche і продаваний через Biocatalytics Inc. у вигляді неочищеного препарату естерази з печінки свині, загально відомий як PLE-AS (купують у Biocatalytics як ICR-123, продається у вигляді суспензії в сульфаті амонію). Фермент класифікується в реєстрі CAS як "гідролаза складних ефірів карбонових кислот, CAS №9016-18-6". Відповідний номер у класифікації ферментів являє собою EC 3,1,1,1. Фермент, як відомо, має широкую специфічність до субстрату, стосовно гідролізу великої різноманітності складних ефірів. Ліпазну активність визначають, використовуючи спосіб на основі гідролізу етилбутирату в титраторі pH. 1 LU (ліпазна одиниця) являє собою кількість ферменту, яка вивільняє 1мкМоль титрованої масляної кислоти за хвилину при 22°C, pH 8,2. Препарат, про який йдеться тут (PLE-AS, у вигляді суспензії), звичайно доставляється у вигляді мутної коричнево-зеленої рідини із заявленою активністю >45 LU/мг (вміст білка приблизно 40мг/мл).

(1S)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етанол

(1S)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етанол, показаний як сполука (S-1) на схемах нижче, одержують сполученням ферментативного гідролізу рацемічного 1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етилацетату, етерифікацією й хімічним гідролізом з інверсією відповідно до схеми В. Рацемічний 1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етилацетат (сполука A2) одержують відповідно до схеми А.

Схема А



1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етанол (A1): Боргідрид натрію (90мг, 2,4ммоль) додають до розчину 2',6'-дихлор-3'-фторацетофенону (Aldrich, каталоговий # 52,294-5) (207мг, 1ммоль) в 2мл безводного CH₃OH. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години, потім випарюють із одержанням безбарвного масляного залишку. Залишок очищають флеш-

хроматографією (елюючи 0→10% EtOAc у гексані) з одержанням сполуки A1 у вигляді безбарвного масла (180 мг; 0,88ммоль; вихід 86,5%); MS (APCI) (M-H)⁺ 208;

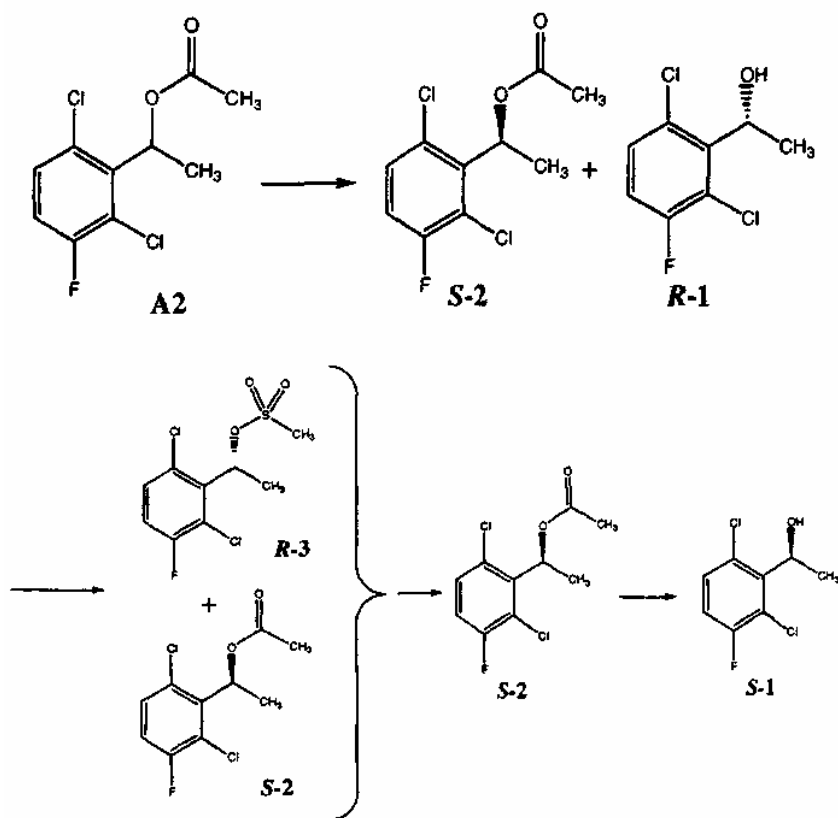
¹H-ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ м. ч. 1,64 (д, J=6,82 Гц, 3H), 3,02 (д, J=9,85Гц, 1H), 6,97-7,07 (м, 1H), 7,19-7,33 (м, 1H).

1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етилацетат (A2): Оцтовий ангідрид (1,42мл, 15ммоль) і піридин (1,7мл, 21ммоль) додають послідовно до розчину сполуки A1 (2,2г, 10,5ммоль) в 20мл CH₂Cl₂. Реак-

ційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин, а потім випарюють із одержанням жовтуватого масляного залишку. Залишок очищають флеш-хроматографією (елюючи 7→9% EtOAc у гексані) з одержанням сполуки A2 у вигляді безбарвного масла (2,26г; 9,0ммоль; вихід 85,6%);

¹H-ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ м. ч. 1,88 (д, J=6,82Гц, 3H), 2,31 (с, 3H), 6,62 (кв, J=6,82Гц, 1H), 7,25 (т, J=8,46Гц, 1H), 7,49 (дд, J=8,84, 5,05Гц, 1H).

Схема В



В 50мл колбу з кожухом, оснащену рН електродом, верхньою мішалкою й лінією додавання основи (1М NaOH), додають 1,2мл 100мМ калій-фосфатного буфера, рН7,0, і 0,13мл суспензії PLE AS. Потім по краплях додають сполуку A2 (0,13г, 0,5ммоль, 1,00екв.) і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин, підтримуючи рН реакції постійним при 7,0, з використанням 1М NaOH. Як перетворення, так і енантіомерний надлишок реакції відслідковують за ОФ-ВЕРХ, і її припиняють після того, як перетворено 50% вихідних речовин (приблизно 17 годин при цих умовах). Потім суміш екстрагують три рази 10мл етилацетату для витягання як складного ефіру, так і спирту, у вигляді суміші R-1 і S-2.

Метансульфонілхлорид (0,06мл, 0,6ммоль) додають до розчину суміші R-1 і S-2 (0,48ммоль) в 4мл піридину в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім випарюють із одержанням масла. До

суміші додають воду (20мл), а потім додають EtOAc (20мл×2) для екстрагування водного розчину. Органічні шари об'єднують, сушать, фільтрують і випарюють із одержанням суміші R-3 і S-2. Цю суміш використовують на наступній стадії реакції без додаткового очищення.

¹H-ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ м. ч. 1,66 (д, J=7,1Гц, 3H), 1,84 (д, J=7,1Гц, 3H), 2,09 (с, 3H), 2,92 (с, 3H), 6,39 (кв, J=7,0Гц, 1H), 6,46 (кв, J=6,8Гц, 1H), 6,98-7,07 (м, 1H), 7,07-7,17 (м, 1H), 7,23-7,30 (м, 1H), 7,34 (дд, J=8,8, 4,80Гц, 1H).

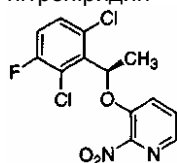
Ацетат калію (0,027г, 0,26ммоль) додають до суміші R-3 і S-2 (0,48ммоль) в 4мл ДМФА в атмосфері азоту. Реакційну суміш нагрівають до 100°C протягом 12 годин. До реакційної суміші додають воду (20мл) і додають EtOAc (20мл×2) для екстрагування водного розчину. Об'єднаний органічний шар сушать, фільтрують і випарюють із одержанням масла S-2 (72мг, вихід 61% у дві стадії), ee хіральності: 97,6%.

¹H-ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ м. ч. 1,66 (д, J=7,1Гц, 3H), 2,09 (с, 3H), 6,39 (кв, J=6,8Гц, 1H), 7,02 (т, J=8,5Гц, 1H), 7,22-7,30 (м, 1H).

Метоксид натрію (19ммоль; 0,5М у метанолі) повільно додають до сполуки S-2 (4,64г, 18,8ммоль) в атмосфері азоту при 0°C. Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчинник випарюють і додають H₂O (100мл). Охолоджену реакційну суміш нейтралізують буферним розчином ацетату натрію до рН 7. Етилацетат (100мл×2) додають для екстрагування водного розчину. Об'єднані органічні шари сушать над Na₂SO₄, фільтрують і випарюють із одержанням білого твердого продукту (4,36г, вихід 94,9%); SFC-MC: 97% ee.

¹H-ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ м. ч. 1,65 (д, J=6,8Гц, 3H), 5,58 (кв, J=6,9Гц, 1H), 6,96-7,10 (м, 1H), 7,22-7,36 (м, 1H).

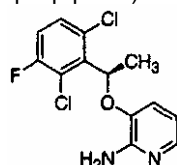
3-[(1R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-2-нітропіридин



3-Гідрокси-2-нітропіридин (175мг, 1,21ммоль) і трифенілфосфін (440мг, 1,65ммоль) додають послідовно до перемішаного розчину (1S)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етанолу (229,8мг, 1,1ммоль) у ТГФ (10мл) в атмосфері азоту. Реакційну суміш підтримують при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім додають діізопропіл азодикарбоксилат (0,34мл, 1,65ммоль) при 0°C. Суміш перемішують протягом додаткових 12 годин. Реакційну суміш випарюють у вакуумі з одержанням масла. Залишок очищають флеш-хроматографією (елюючи 20→25% EtOAc у гексані) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білого твердого продукту (321,5мг; 0,97ммоль; вихід 88,3%); MC (APCI) (M+H)⁺ 331; SFC-MC: 99,5% ee.

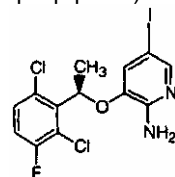
¹H-ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ м. ч. 1,85 (д, J=6,6Гц, 3H), 6,10 (кв, J=6,6Гц, 1H), 7,04-7,13 (м, 1H), 7,21 (дд, J=8,5, 1,14Гц, 1H), 7,30 (дд, J=9,0, 4,9Гц, 1H), 7,37 (дд, J=8,6, 4,6Гц, 1H), 8,04 (дд, J=4,6, 1,3Гц, 1H).

3-[(1R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-амін



Залізо (365мг) додають до перемішаного розчину 3-[(1R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-2-нітропіридину (321мг, 0,97ммоль) у суміші EtOH (2мл) і 2M HCl (0,2мл) при 0°C. Одержаний розчин нагрівають до 85°C протягом 2 годин. До охолодженої реакційної суміші додають целіт (0,5г). Цю суміш фільтрують через шар целіту й випарюють із одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді темного масла. MC (APCI) (M+H)⁺ 301.

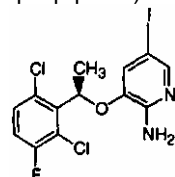
5-Бром-3-[1(R)-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламін:



Енантіомерно чистий ізомер R одержують, як описано вище для рацемату, але з використанням енантіомерно чистих вихідних речовин, описаних вище.

¹H-ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 1,74 (д, 3H), 6,40 (м, 1H), 6,52 (уш.с, 2H), 7,30 (м, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,56 (с, 1H); MC m/z 382 (M+1).

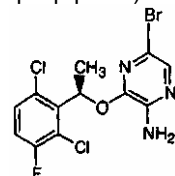
5-Йод-3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламін:



Перйодну кислоту (60мг, 0,24ммоль), йод (130мг, 0,5ммоль) і сірчану кислоту (0,03мл) додають послідовно до перемішаного розчину 3-[(1R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-аміну (0,97ммоль) у суміші оцтової кислоти (3мл) і H₂O (0,5мл). Одержаний розчин нагрівають до 80°C протягом 5 годин. Охолоджену реакційну суміш гасять Na₂SO₃ (80мг) і підлогувають насиченим Na₂CO₃ (2×100мл) до рН7. Додають CH₂Cl₂ (2×50мл) для екстрагування водного розчину. Об'єднані органічні шари сушать над Na₂SO₄, потім фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають флеш-хроматографією (елюючи 35→40% EtOAc у гексані) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла (254мг; 0,6ммоль; вихід 61,6%); MC (APCI) (M+H)⁺ 426.

¹H-ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ м. ч. 1,81 (д, J=6,8Гц, 3H), 4,86 (с, 2H), 5,98 (кв, J=6,57Гц, 1H), 6,96 (д, J=1,5Гц, 1H), 7,08 (дд, J=9,0, 8,0Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,8, 4,8Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,8Гц, 1H).

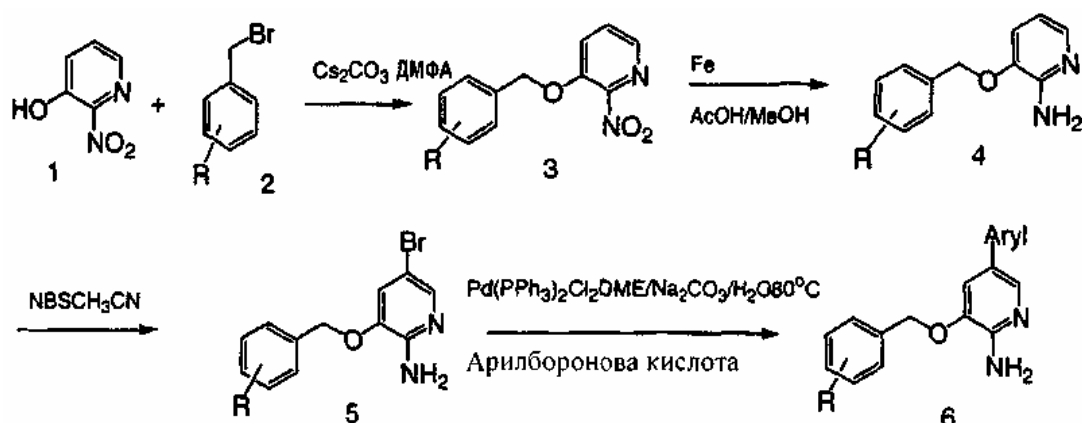
5-Бром-3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іламін:



Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики 2 з (1S)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етанолу.

¹H-ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 7,53(с, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,39 (т, 1H), 6,48 (с, 2H), 6,41 (кв, 1H), 1,74 (д, 3H); PX/MC: 381 [M+1]; c-Мет Кі: 0,796мкМ.

Загальна схема 1 для синтезу 5-арил-3-(заміщеного-бензилокси)придин-2-іламіну (6):



Загальна методика 1 для синтезу 5-бром-3-(заміщеного-бензилокси)піридин-2-іламіну (5):

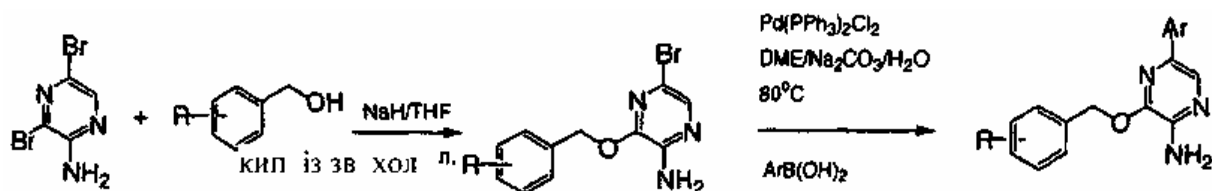
1. Одержання 3-(заміщеного-бензилокси)-2-нітропіридину (3): До перемішаного розчину CS_2CO_3 (1,0 молярний еквівалент) у ДМФА (0,2М), в атмосфері N_2 , що містить 3-гідрокси-4-нітропіридин (Aldrich, 1,0 молярний еквівалент), додають заміщений бензилбромід (1,0 молярний еквівалент). Суміш перемішують протягом 6 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш потім розбавляють EtOAc і розподіляють за допомогою H_2O . Водний шар двічі екстрагують EtOAc. Потім органічні шари об'єднують, промивають H_2O і насиченим розчином солі, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують досуха у вакуумі з одержанням 3-(заміщеного-бензилокси)-2-нітропіридину (3) у вигляді твердого продукту.

2. Одержання 3-(заміщеного-бензилокси)піридин-2-іламіну (4): У перемішуваний суміші AcOH і EtOH (1,3:1) суспендують 3-(заміщений-бензилокси)-2-нітропіридин (1,0 молярний еквівалент, 1М) і залізну стружку (1,0 молярний еквівалент). Реакційну суміш повільно нагрівають зі зворотним холодильником і дають перемішуватися протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, потім фільтрують через тонкий шар целіту. Одержаний фільтрат нейтралізують концентрованим NH_4OH , а потім три рази екстрагують EtOAc. Об'єднані орга-

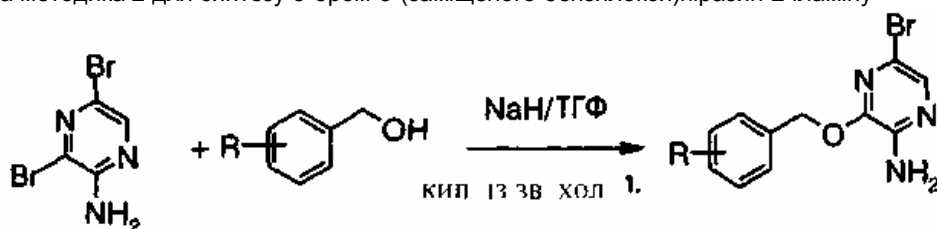
нічні екстракти промивають насиченим NaHCO_3 , H_2O і насиченим розчином солі, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують досуха у вакуумі з одержанням 3-(заміщеного-бензилокси)піридин-2-іламіну (4) у вигляді твердого продукту.

3. Одержання 5-бром-3-(заміщеного-бензилокси)піридин-2-іламіну (5): Перемішуваний розчин 3-(заміщеного-бензилокси)піридин-2-іламіну (4) (1,0 молярний еквівалент) в ацетонітрілі охолоджують до 0°C на льодяній бані. До цього розчину додають порціями N-бромсукцинімід (Aldrich, 1,0 молярний еквівалент). Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 15 хвилин. Реакційну суміш концентрують досуха у вакуумі. Одержане темне масло розчиняють в EtOAc і розподіляють за допомогою H_2O . Органічний шар потім двічі промивають насиченим NaHCO_3 і один раз насиченим розчином солі. До органічного шару додають активоване вугілля й нагрівають зі зворотним холодильником. Потім розчин охолоджують до кімнатної температури й фільтрують через тонкий шар целіту. Потім органічний шар концентрують досуха у вакуумі до однієї третини вихідного об'єму. Потім тверді продукти відфільтровують з одержанням 5-бром-3-(заміщеного-бензилокси)піридин-2-іламіну (5) у вигляді твердого продукту.

Загальна схема II для синтезу 5-арил-3-(заміщеного-бензилокси)піразин-2-іламіну



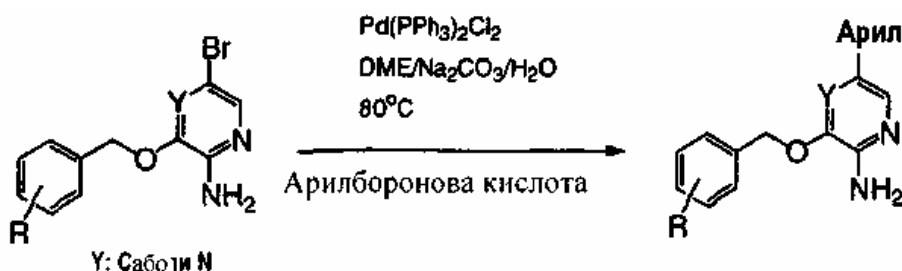
Загальна методика 2 для синтезу 5-бром-3-(заміщеного-бензилокси)піразин-2-іламіну



До охолодженого на льоді розчину заміщеного бензилового спирту (1,0 молярний еквівалент) і безводного тетрагідрофурану (0,14M) додають гідрид натрію (1,0 молярний еквівалент) (повільно) в атмосфері азоту. Після перемішування протягом 30 хвилин додають 3,5-дібромпіразин-2-іамін (1,0 молярний еквівалент) у тетрагідрофурани (0,56M) через краплинну ліжку при великій швидкості краплинного додавання. Після завершення додавання льодяну баню видаляють і реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником в атмосфері азоту й відслідковують за обернено-фазовою ВЕРХ. Через 18 годин ВЕРХ показує, що основна частина вихідного 3,5-дібромпіразин-2-

іаміну прореагувала, і реакційній суміші дають охолонути до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрують, розбавляють етилацетатом і промивають насиченим розчином солі. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію й концентрують у вакуумі. Неочищений продукт очищають із використанням силікагелю, елюючи сумішшю етилацетат/дихлорметан 1:1, з одержанням 5-бром-3-(заміщеного-бензилокси)піразин-2-іаміну у вигляді білого твердого продукту з виходом 60-90%.

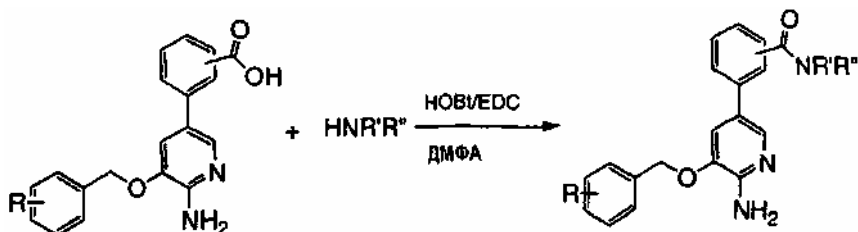
Загальна методика 3 для синтезу 5-арил-3-(заміщеного-бензилокси)піридин-2-іаміну й 5-арил-3-(заміщеного-бензилокси)піразин-2-іаміну



Суміш 5-бром-3-(заміщеного-бензилокси)піридин-2-іаміну або 5-бром-3-(заміщеного-бензилокси)піразин-2-іаміну (1 молярний еквівалент), арилборонової кислоти або її складного ефіру (1,2 молярного еквівалента), хлориду біс(трифенілфосфін)паладію II (0,03 молярного еквівалента) і карбонату натрію (3,0 молярних еквіваленти) у диметилловому ефірі етиленгліколю й воді (10:0,5, 0,03M) дегазують і три рази продувають азотом, а потім кип'ятять зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом ночі.

Реакційну суміш охолоджують до температури навколишнього середовища й розбавляють етилацетатом. Суміш промивають водою, насиченим розчином солі, сушать над Na₂SO₄ і очищають на колонці із силікагелем, одержуючи 5-арил-3-(заміщений-бензилокси)піридин-2-іамін або 5-арил-3-(заміщений-бензилокси)піразин-2-іамін.

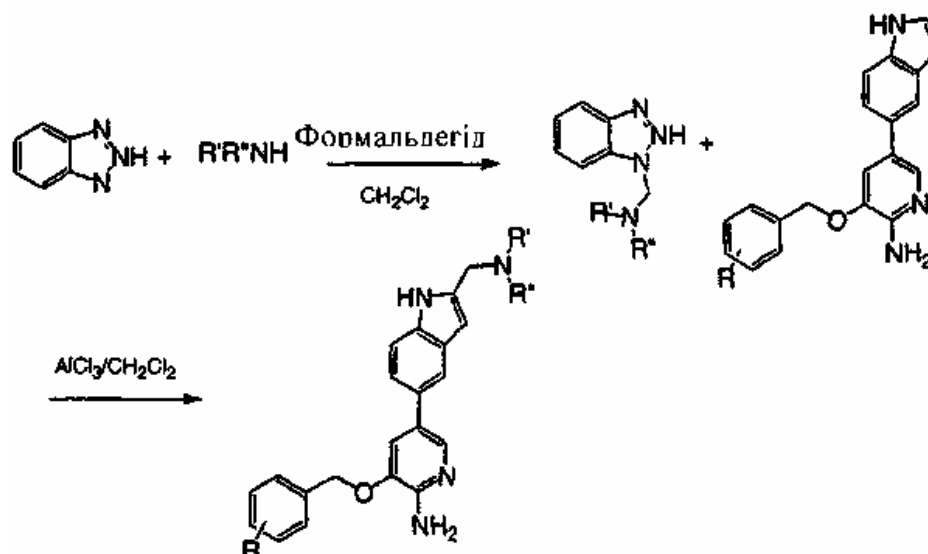
Загальна методика 4 для реакції амідування 6-аміно-5-(заміщеного-бензилокси)піридин-3-іл]бензойної кислоти:



До розчину 6-аміно-5-(заміщеного-бензилокси)піридин-3-іл]бензойної кислоти (1 молярний еквівалент), гідрату 1-гідроксибензотриазолу (НОВТ, 1,2 молярного еквівалента) і гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDC, 1,2 молярного еквівалента) у ДМФА (0,2M) додають амін (1,2 молярного еквівалента). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, потім розбавляють EtOAc і розподіляють за допомогою H₂O. Органічні шари відокремлюють і водний шар екст-

рагують EtOAc. Органічні шари об'єднують, промивають насиченим NaHCO₃ і концентрують досуха у вакуумі. Продукт очищають, використовуючи колонкову хроматографію (силікагель, від 99:1 до 95:5 CH₂Cl₂/MeOH). Фракції, що містять продукт, концентрують у вакуумі з одержанням амідного продукту.

Загальна методика 5 для одержання 3-(заміщеного-бензилокси)-5-(3-діалкіламінометил-1H-індол-5-іл)піридин-2-іл аміну:

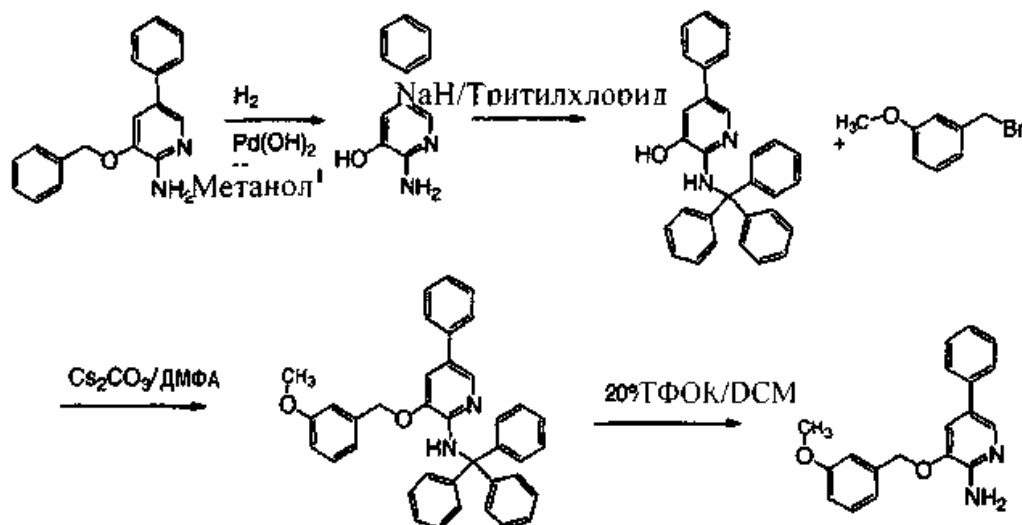


До розчину бензотриазолу (1,0 молярний еквівалент) у дихлорметані (0,2М) додають амін (1,0 молярний еквівалент). Реакційну суміш перемішують протягом 5 хвилин при кімнатній температурі, після чого додають формальдегід (37мас.%, 1,0 молярний еквівалент) і реакційну суміш герметизують і перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після того як ТШХ (10% етилацетат:дихлорметан) покаже, що вихідний бензотриазол прореагував, реакційну суміш сушать безводним сульфатом магнію (10г), фільтрують і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт очищають на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю етилацетат:дихлорметан 1:1, з одержанням бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини.

До розчину проміжної сполуки амінометилбензотриазолу (1,0 молярний еквівалент) у дихлорметані (0,43М) додають хлорид алюмінію (2,0 молярних еквіваленти), а потім 3-(2,6-дихлорбензилокси)-5-(1Н-індол-5-іл)піридин-2-

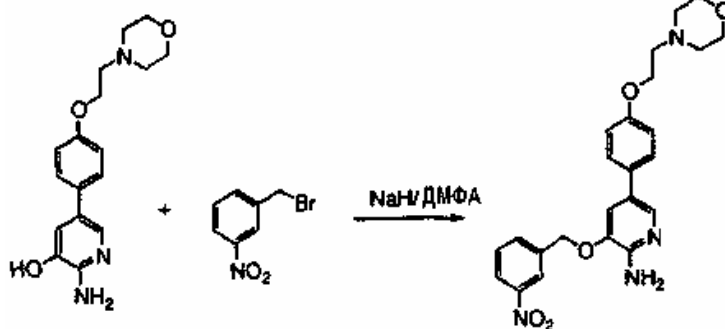
іламін (1,1 молярного еквівалента). Реакційну суміш герметизують і нагрівають при перемішуванні при $40^{\circ}C$ протягом 3-4 годин. Припиняють нагрівання реакційної суміші, потім дають їй охолонути до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляють гідроксидом натрію (0,2М) і хлороформом, повторно герметизують у колбі й енергійно перемішують при кімнатній температурі для розчинення залишку. Хлороформ видаляють із водного шару, сушать над безводним сульфатом натрію й концентрують у вакуумі. Неочищений продукт очищають на колонці із силікагелем, спочатку елюючи сумішшю етилацетат:дихлорметан 1:1 для елювання менш полярних домішок, а потім елюючи продукт сумішшю хлороформ:метанол:гідроксид амонію 90:9:1. (Виходи 10-67%).

Загальна методика 6 для синтезу 3-(заміщеного-бензилокси)-5-фенілпіридин-2-іламіну з використанням 3-(3-метоксибензилокси)-5-фенілпіридин-2-іламіну:



До розчину 3-бензилокси-5-фенілпіридин-2-іламіну (приклад 1-87, 3,27г, 11,8ммоль) у метанолі (30мл) додають $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (2,5г, 2,37ммоль). Суміш дегазують і продувають воднем три рази, а потім перемішують в атмосфері водню з балона протягом 5 годин. Реакційну суміш фільтрують через тонкий шар целіту, промивають метанолом і конденсують. Після сушіння у високому вакуумі одержують 2-аміно-5-фенілпіридин-3-ол (2,04г, вихід 93%). МС m/z 187 $[\text{M}+1]$.

До розчину 2-аміно-5-фенілпіридин-3-олу (2,04г, 10,95ммоль) у ТГФ (безводний, 30мл) повільно додають NaNH (1,31г, 32,85ммоль). Суміш перемішують в атмосфері азоту протягом 20 хвилин, а потім додають тритилхлорид (3,66г, 13,14ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі в атмосфері азоту. Розчинник випарюють і залишок розчиняють у дихлорметані, промивають водою й сушать над Na_2SO_4 . Після фільтрування й конденсування сирій продукт очищають на колонці із силікагелем, елюючи EtOAc -гексаном (1:10), з одержанням 5-феніл-2-(третиламіно)піридин-3-олу (1,09г, вихід 23%). МС m/z 427 $[\text{M}+1]$.



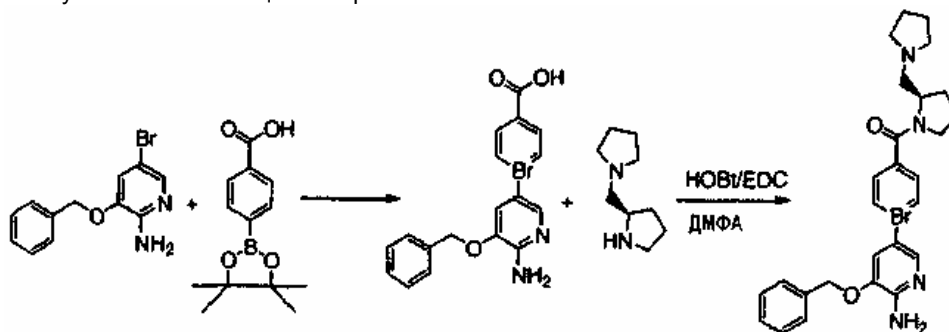
До розчину 2-аміно-5-[4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]піридин-3-олу (одержаного відповідно до методик для 2-аміно-5-фенілпіридин-3-олу в прикладах 1-88 [заявки на патент США, серійний №10/786610 (PCT/US2004/005495)], (45,5мг, 0,14ммоль) у ДМФА (3мл) при 0°C додають NaNH (60% у маслі) (5,6мг, 0,14ммоль) і суміш перемішують при 0°C протягом 20хв. Потім додають 1-бромметил-3-нітробензол і суміш перемішують при 0°C протягом 1 години й при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додають холодний 1N водний розчин HCl (0,1мл) і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають хроматог-

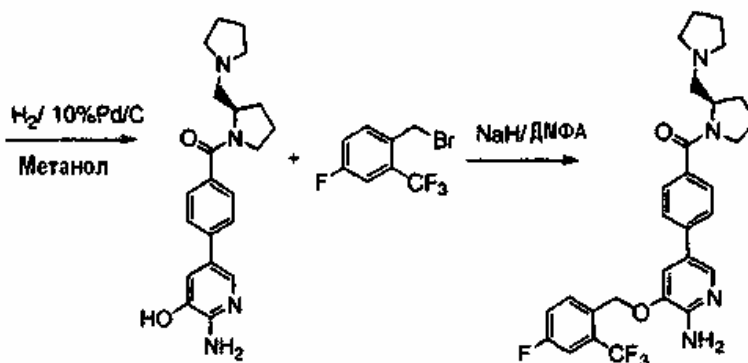
До розчину 5-феніл-2-(третиламіно)піридин-3-олу (100мг, 0,24ммоль) у ТГФ (3мл) додають Cs_2CO_3 (79мг, 0,24ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, а потім додають 3-метоксибензилбромід (0,037мл, 0,26ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, розбавляють дихлорметаном (5мл) і фільтрують для видалення солі. Розчинники випарюють і залишок розчиняють в 10% трифтороцтовій кислоті в дихлорметані (2мл). Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин і випарюють. Залишок розчиняють у дихлорметані, промивають насиченим NaHCO_3 і сушать над Na_2SO_4 . Після фільтрування й концентрування сирій продукт очищають на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю метанол-дихлорметан (градієнт від 3% до 15%), з одержанням 3-(3-метоксибензилокси)-5-фенілпіридин-2-іламіну у вигляді білого твердого продукту (43,5мг, вихід 60%).

Загальна методика 7 для синтезу 3-(заміщеного-бензилокси)-5-арилпіридин-2-іламіну з використанням 5-[4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]-3-(3-нітробензилокси)піридин-2-іламіну:

рафією на силікагелі (CH_2Cl_2 : MeOH : NaOH =100:3:0,3) з одержанням 5-[4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]-3-(3-нітробензилокси)піридин-2-іламіну у вигляді жовтого твердого продукту (44мг, 68%).

Загальна методика 8 для синтезу {4-[6-аміно-5-(заміщеного-бензилокси)піридин-3-іл]феніл}-[(2R)-2-піролідін-1-іл метилпіролідін-1-іл]метанону з використанням {4-[6-аміно-5-(4-фтор-2-трифторметилбензилокси)піридин-3-іл]феніл}-[(2R)-2-піролідін-1-ілметилпіролідін-1-іл]метанону:





1. 6-Аміно-5-бензилоксинікотинову кислоту одержують відповідно до методики 3 з 3-бензилокси-5-бромпіридин-2-іламіну й 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)бензойної кислоти. МС m/z 321 (M+1).

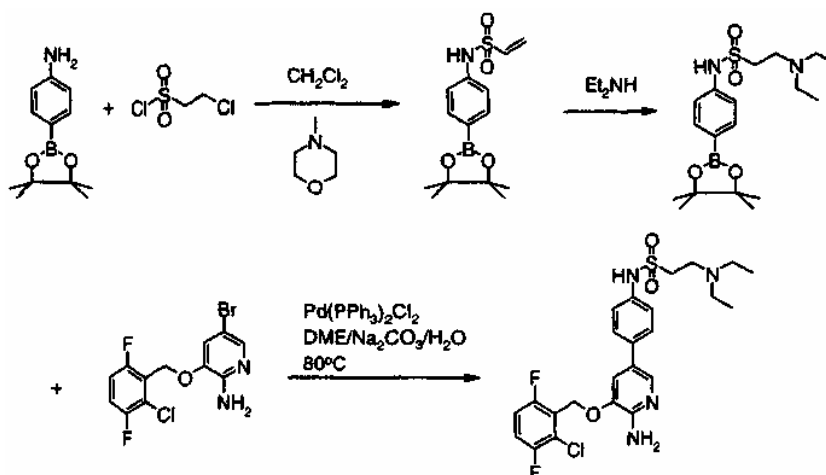
2. [4-(6-Аміно-5-бензилоксипіридин-3-іл)феніл]-[(2R)-2-піролідін-1-ілметилпіролідін-1-іл]метанон одержують, додержуючись методики 4, з використанням 6-аміно-5-бензилоксинікотинової кислоти й (2R)-піролідін-1-ілметилпіролідіну (одержаного в прикладі 1-39 [заявки на патент США, серійний №10/786610 (PCT/US2004/005495)]). МС m/z 457 (M+1).

3. До розчину [4-(6-аміно-5-бензилоксипіридин-3-іл)феніл]-[(2R)-піролідін-1-ілметилпіролідін-1-іл]метанону (2,28г, 5,00ммоль) у метанолі (25мл) додають 10% Pd/C (100мг). Суміш дегазують і продувають воднем за три рази, а потім перемішують в атмосфері водню з балона протягом ночі. Реакційну суміш фільтрують через тонкий шар целіту, промивають метанолом і конденсують. Після сушіння у високому вакуумі одержують [4-(6-аміно-5-гідроксипіридин-3-іл)феніл]-[(2R)-2-піролідін-1-ілметилпіролідін-1-іл]метанон (1,74г, вихід 95%).

^1H -ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ 7,79 (с, 1H), 7,54 (м, 3H), 7,46 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,22 (м, 1H), 3,45 (м, 2H), 2,66 (м, 1H), 2,52 (м, 4H), 1,96 (м, 2H), 1,84 (м, 3H), 1,64 (м, 4H); МС m/z 367 (M+1).

4. До перемішаного розчину [4-(6-аміно-5-гідроксипіридин-3-іл)феніл]-[(2R)-2-піролідін-1-ілметилпіролідін-1-іл]метанону (100мг, 0,27ммоль) у безводному ДМФА (15мл), витриманому в атмосфері N_2 при 0°C , додають гідрид натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі, 11мг, 0,49ммоль). Суміші дають перемішуватися при 0°C протягом 30 хвилин. Додають 1-(бромметил)-4-фтор-2-(трифторметил)бензол (0,046мл, 0,27ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляють EtOAc і розподіляють за допомогою H_2O . Водний шар екстрагують EtOAc (2×25мл). Органічні шари об'єднують, промивають H_2O (1×15мл), насиченим розчином солі (1×15мл), сушать над MgSO_4 , фільтрують, концентрують і очищають на колонці із силікагелем, одержуючи {4-[6-аміно-5-(4-фтор-2-трифторметилбензилокси)піридин-3-іл]феніл}-[(2R)-2-піролідін-1-ілметилпіролідін-1-іл]метанон у вигляді сіро-білих кристалів.

Загальна методика 9 для синтезу [6-аміно-5-(заміщеного-бензилокси)піридин-3-іл]феніламіду 2-діалкіламіноетансульфонової кислоти з використанням {4-[6-аміно-5-(2-хлор-3,6-дифторбензилокси)піридин-3-іл]феніл}аміду 2-діетиламіноетансульфонової кислоти.



1. До розчину 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)феніламіну (5г, 22,8ммоль) у дихлорметані (120мл) додають N-метилморфолін (7,5мл, 68,4ммоль). Цю суміш охолоджують до 0°C в атмосфері азоту. Потім додають по краплях 2-хлоретансульфонілхлорид (2,5мл, 23,9ммоль) у дихлорметані (60мл) при перемішуванні. Після завершення додавання перемішують при 0°C протягом 1 години, а потім при кімнатній температурі, у той же час відслідковуючи за ТШХ (1:1, етилацетат:гексан) і офарблюючи нінгідрин. Після 4 годин перемішування деяка кількість вихідного складного ефіру боронової кислоти як і раніше залишається, і додаткові 0,2 еквівалента (0,5мл) 2-хлоретансульфонілхлориду в дихлорметані (25мл) додають по краплях при кімнатній температурі. Через 1 годину складний ефір боронової кислоти витрачається, як показує ТШХ, і загальний об'єм реакційної суміші зменшують до половини за допомогою роторного випарника. Вміст розбавляють етилацетатом (200мл), промивають 50% насиченим розчином солі (2×100мл), сушать над безводним сульфатом натрію й концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищують із використанням силікагелю (120г) і елюючи 10% етилацетатом, дихлорметаном, з одержанням [4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)феніл]аміду етенсульфонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (6,2г, 20,2ммоль, вихід 89%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ 7,76 (д, J=8,4, 2H), 7,12 (д, J=8,45, 2H), 6,65 (с, 1H), 6,55 (дд, J=9,77, 6,7, 1H), 6,31 (д, J=16,54, 1H), 5,96 (д, J=9,8, 1H), 1,33 (с, 12H).

2. До розчину [4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)феніл]аміду етенсульфонової кислоти (0,500г, 1,6ммоль) у метанолі (5мл) додають діетиламін (0,707г, 4,0ммоль) у метанолі (5мл) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі й відслідковують за ТШХ (1:1 етилацетат:гексан). Через 2 години реакційну суміш концентрують у вакуумі й залишок розподіляють між етилацетатом (50мл) і водою (50мл). Потім етила-

цетат промивають 50% насиченим розчином солі (1×50мл), сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищують із використанням попередньо набитої 10г силікагелю колонки, елюючи сумішшю етилацетат:дихлорметан 1:1, з одержанням [4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)феніл]аміду 2-діетиламіноетансульфонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (0,346г, 0,90ммоль, 56%).

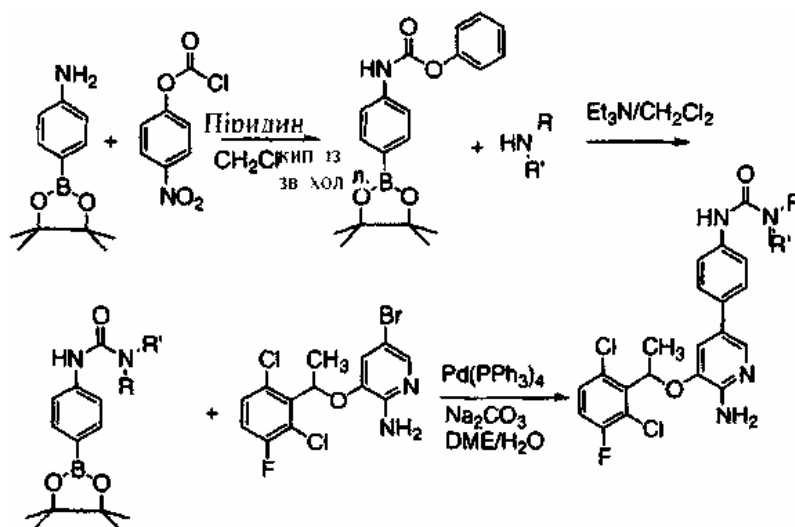
¹H-ЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ 7,78 (д, J=6,65, 2H), 7,15 (д, J=6,66, 2H), 3,20 (м, 2H), 3,0 (м, 2H), 2,55 (кв, J=7,15, 7,16 4H), 1,34 (с, 12H), 1,05 (т, J=7,19, 6H).

3. {4-[6-Аміно-5-(2-хлор-3,6-дифторбензилокси)піридин-3-іл]феніл]амід 2-діетиламіноетансульфонової кислоти одержують, додержуючись загальної методики 3 сполучення Судзукі, з 5-бром-3-(2-хлор-3,6-дифторбензилокси)піридин-2-іламіну й [4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)феніл]аміду 2-діетиламіноетансульфонової кислоти, одержаного в частині 2, у вигляді білої твердої речовини з виходом 60%.

Загальна методика 10:

1. 4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)анілін (3г, 0,013ммоль) розчиняють у дихлорметані (350мл), до якого додають піридин (1,02г, 0,013ммоль) і 4-нітрофенілхлорформіат. Реакційну суміш перемішують протягом 13 годин, поки аналіз ТШХ не покаже витрату всіх вихідних речовин. Розчин промивають насиченим NaHCO₃ (3×50мл), водою (3×50мл) і насиченим розчином солі (3×50мл). Органічний шар сушать над Na₂SO₄ і розчинник видаляють із одержанням білого кристалічного твердого продукту фенілового ефіру [4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)феніл]карбаїнової кислоти, 4,45г, 91%.

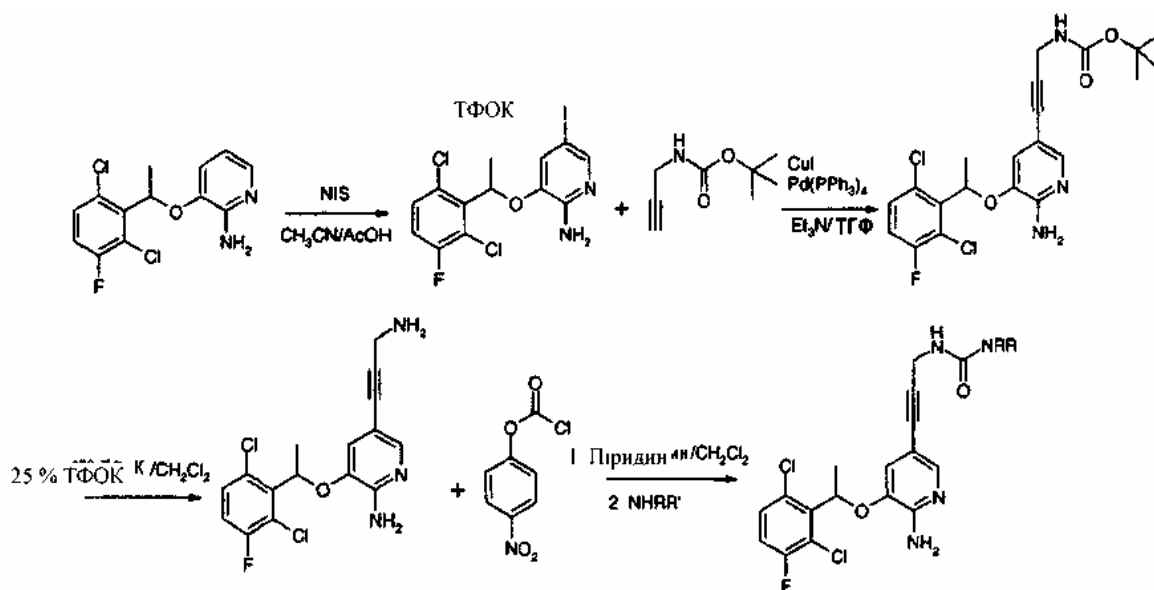
¹H-ЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ 1,4 (с, 12H), 7,1 (уш.с, 1H), 7,3 (д, 2H), 7,5 (д, 2H), 7,8 (д, 2H), 8,3 (д, 2H).



2. Феніловий ефір [4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2)діоксaborолан-2-іл]фенілкарбамінової кислоти (500мг, 1,3ммоль) розчиняють у безводном-дихлорметані (0,5мл) і триетиламіні (0,187мл, 1,3ммоль). До цього перемішаного розчину додають 1-метилпіперазин (або будь-який інший амін) (0,144мл, 1,3ммоль). Розчин негайно стає жовтим, і аналіз ТШХ показує витрату всієї вихідної речовини. Реакційну суміш промивають водою (3×500мл), насиченим розчином бікарбонату натрію (2×200мл) і сушать перед видаленням розчинників у вакуумі. Складні ефіри боронової кислоти використовують без очищення.

3. До суміші 2,1мл DME і 2,8мл 2N Na₂CO₃ додають 100мг бромідного каркаса, 1 еквівалент боронової кислоти, і 5мольн. % Pd(PPh₃)₄. Реакційну суміш перемішують і нагрівають при 80°C протягом ночі у дводраховому флаконі. Сиру суміш фільтрують через целіт і екстрагують EtOAc (2×100мл). Об'єднані екстракти промивають NaHCO₃ (1×100мл), потім водою (1×100мл), а потім насиченим розчином солі (1×100мл). Одержану суміш концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють у гексані й очищають колонковою хроматографією.

Загальна методика 11:



1. До розчину 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламіну (10,0г, 33,2ммоль) в ацетонітрилі (600мл) і оцтовій кислоті (120мл) додають N-йодсукцинімід (11,2г, 49,8ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин і реакцію гасять розчином Na₂S₂O₅. Після випарювання залишок розподіляють між етилацетатом і водою. Органічний шар промивають 2N розчином NaOH, насиченим розчином солі й сушать над Na₂SO₄. Сирий продукт очищають на колонці із силікагелем, одержуючи 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-йодпіридин-2-іламін (7,1г, 50% вихід). MS m/z 427 [M+1]

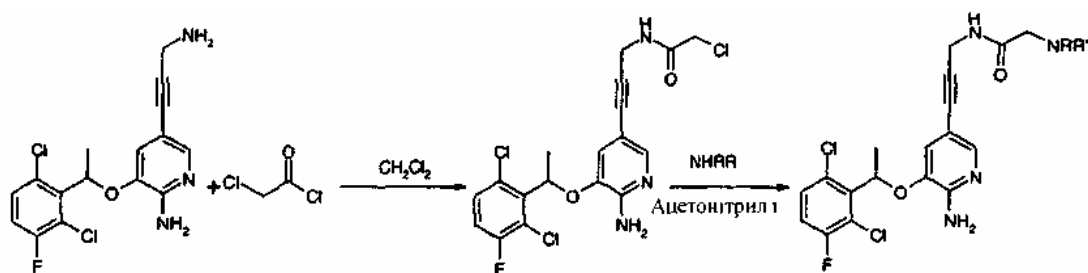
2. До розчину 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-йодпіридин-2-іламіну (7,1г, 16,6ммоль) і трет-бутилового ефіру проп-2-інілкарбамінової кислоти (3,1г, 20,0ммоль) у ТГФ (60мл) і Et₃N (60мл) додають CuI (63мг, 0,3ммоль) і Pd(PPh₃)₄ (384мг, 0,3ммоль). Суміш перемішують в атмосфері азоту й відслідковують за ТШХ до завершення реакції. Суміш екстрагують EtOAc і промивають водою. Сирий продукт очищають на колонці із силікагелем, елюючи 20-40% EtOAc у гексані, з одержанням трет-бутилового ефіру (3-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-

фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}проп-2-ініл)карбамінової кислоти (2,2г, вихід 29%).

3. Розчин трет-бутилового ефіру (3-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}проп-2-ініл)карбамінової кислоти в 25% ТФОК у дихлорметані перемішують протягом 2 годин, потім промивають 2N NaOH, двічі водою, насиченим розчином солі, сушать над Na₂SO₄. Після фільтрування й випарювання одержують 5-(3-амінопроп-1-ініл)-3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламін з виходом 93%.

4. До розчину 5-(3-амінопроп-1-ініл)-3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламіну (0,282ммоль, 1екв.) і 4-нітрофенілхлорформіату (1екв.) у безводному дихлорметані (10мл) додають піридин (1екв.). Реакційну суміш перемішують протягом 4 годин в атмосфері азоту, а потім додають вибраний амін (1екв.) і триетиламін (1екв.). Суміш кип'яють зі зворотним холодильником протягом 5 хвилин і охолоджують до кімнатної температури. Реакційну суміш промивають водою. Органічний шар випарюють і очищають на колонці із силікагелем, елюючи 0-20% метанолом у дихлорметані на попередньо набитих силікагелем колонках. Кінцеві виходи змінюються в межах між 24% і 71%.

Загальна методика 12:

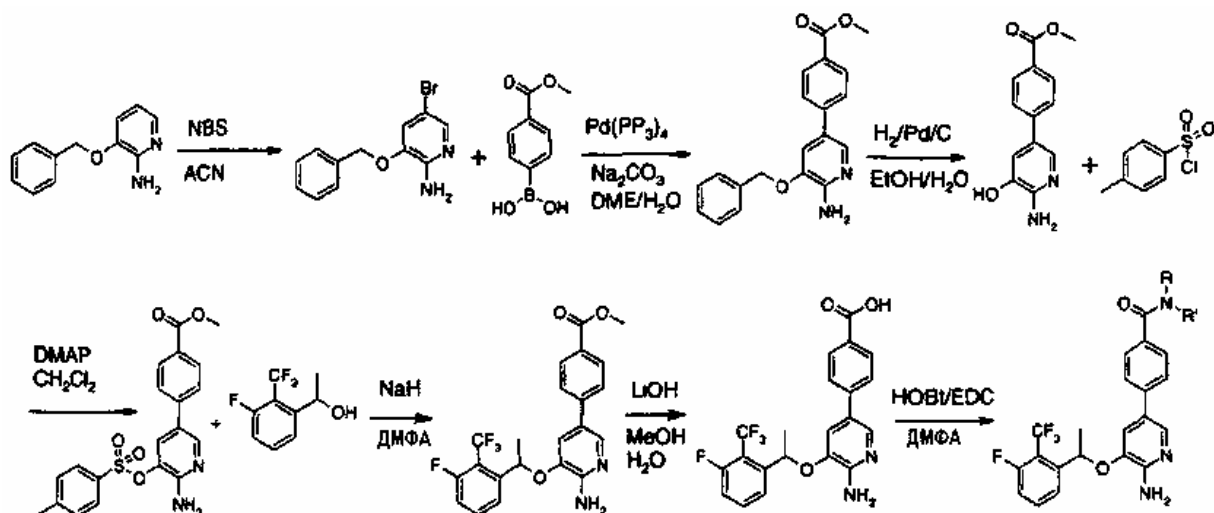


1. До розчину 5-(3-амінопроп-1-ініл)-3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламіну (одержаного за методикою 11) (400мг, 1,1ммоль) у дихлорметані (17мл) додають хлорацетилхлорид (153мг, 1,4ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі, відслідковуючи за ТШХ завершення реакції. Після завершення розчинник випарюють із одержанням сирого продукту.

2. До розчину N-(3-[6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл]проп-2-ініл)-2-

хлорацетаміду (1екв.) в ацетонітрилі (5екв.) додають індивідуальний амін (5екв.). Суміш кип'яють зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом ночі. Після випарювання розчинника залишок очищають на колонці із силікагелем, елюючи 1-10% метанолом у дихлорметані, з одержанням продукту з виходами, що змінюються в межах між 47%-97%.

Загальна методика 13:



1. До перемішаного розчину 2-аміно-3-бензилоксипіридину (42,0г, 0,21ммоль) в CH_3CN (600мл) при 0°C додають N-бромсукцинімід (37,1г, 0,21ммоль) протягом 30 хвилин. Суміш перемішують протягом 0,5 години, після чого реакційну суміш розбавляють EtOAc (900мл) і розподіляють за допомогою H_2O (900мл). Органічний шар промивають насиченим розчином солі й сушать (Na_2SO_4), фільтрують і концентрують досуха у вакуумі з одержанням 3-бензилокси-5-бромпіридин-2-іламіну (31,0г, 0,11ммоль, 53%).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 4,63-4,78 (уш.с, 2Н), 5,04 (с, 2Н), 7,07 (д, 1Н, J, 1,8Гц), 7,33-7,42 (м, 5Н), 7,73 (д, 1Н, J, 1,8Гц).

2. До перемішаної суміші 3-бензилокси-5-бромпіридин-2-іламіну (31,0г, 0,11ммоль) у суміші DME (600мл) і H_2O (600мл) додають 4-карбоксиметилборонову кислоту (29,9г, 0,11ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6,4г, 5,55ммоль) і Na_2CO_3 (82,0г, 0,78ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівають зі зворотним холодильником і дають перемішуватися протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджують

до кімнатної температури, потім розбавляють CH_2Cl_2 (1,5л) і розподіляють за допомогою H_2O (700мл). Органічний шар промивають насиченим NaHCO_3 (700мл), сушать (Na_2SO_4), фільтрують і концентрують у вакуумі. Сиру речовину очищають колонковою хроматографією (силікагель, від 1:1 до 4:1 EtOAc стексан) і фракції, що містять продукт, об'єднують і концентрують у вакуумі з одержанням метилового ефіру 4-(6-аміно-5-бензилокси-3-іл)бензойної кислоти (29,4г, 0,086ммоль, 79%).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 3,92 (с, 3Н), 4,82-4,94 (уш.с, 2Н), 5,15 (с, 2Н), 7,22 (д, 1Н, J, 1,8Гц), 7,33-7,42 (м, 5Н), 7,54 (д, 2Н, J, 8,6), 7,98 (д, 1Н, J, 1,8Гц), 8,06 (д, 2Н, J, 8,6Гц).

3. До перемішаного розчину метилового ефіру 4-(6-аміно-5-бензилокси-3-іл)бензойної кислоти (10,0г, 0,03ммоль) у суміші $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ (95:5, 600мл) додають Pd/C (15,9г, 0,015ммоль) (реакційну суміш дегазують у вакуумі). Розчину дають перемішуватися в атмосфері H_2 протягом 22 годин. Розчин фільтрують через вологий целіт і целіт промивають EtOH . Фільтрат кон-

центрують у вакуумі з одержанням метилового ефіру 4-(6-аміно-5-гідроксипіридин-3-іл)бензойної кислоти (2,3г, 9,3ммоль, 31%).

^1H -ЯМР (MeOD, 300МГц) δ 3,90 (с, 3H), 7,21 (д, 1H, J, 1,9Гц), 7,62 (д, 2H, J, 8,5Гц), 7,76 (д, 1H, J, 1,9Гц), 8,04 (д, 2H, J, 8,5Гц).

4. До перемішаного розчину метилового ефіру 4-(6-аміно-5-гідроксипіридин-3-іл)бензойної кислоти (2,3г, 9,3ммоль) в CH_2Cl_2 (180мл) додають N,N-діізопропілетиламін (3,2мл, 0,019ммоль), 4-метилбензолсульфонілхлорид (2,66г, 0,014ммоль) і PS-DMAP (каталітична кількість). Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 6 годин, потім фільтрують для видалення смоли. Смоли промивають CH_2Cl_2 (3×20мл) і об'єднані фракції промивають 10% лимонною кислотою (100мл), насиченим NaCl (100мл), сушать (Na_2SO_4) і фільтрують і концентрують у вакуумі. Одержану сиру речовину очищають колонковою хроматографією (силікагель, від 100% CH_2Cl_2 до 95:5 CH_2Cl_2 :MeOH) і фракції, що містять бажаний продукт, об'єднують і концентрують у вакуумі з одержанням метилового ефіру 4-[6-аміно-5-(толуол-4-сульфонілокси)піридин-3-іл]бензойної кислоти (3,3г, 8,2ммоль, 88%).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 2,47 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 4,81-4,88 (уш.с, 2H), 7,36-7,44 (м, 5H), 7,81 (д, 2H, J, 8,3Гц), 8,05 (д, 2H, J, 8,4Гц), 8,19-8,27 (уш.с, 1H).

5. До перемішаного розчину 1-(3-фтор-2-трифторметилфеніл)етанолу (2,0г, 9,6ммоль) у безводному ДМФА (500мл) при 0°C в атмосфері N_2 додають NaH (0,38г, 9,6ммоль). Реакційній суміші дають перемішуватися протягом 0,5 години. Розчин метилового ефіру 4-[6-аміно-5-(толуол-4-сульфонілокси)піридин-3-іл]бензойної кислоти (3,8г, 9,6ммоль) у безводному ДМФА (30мл) додають до реакційної суміші, якій дають повільно дійти до температури навколишнього середовища, і перемішують протягом 21 годин при цій температурі. Реакційну суміш розбавляють EtOAc (500мл) і H_2O (100мл). Органічний шар відокремлюють, а водний шар додатково екстрагують EtOAc (1×200мл). Органічні шари об'єднують і промивають насиченим розчином солі (1×100мл), сушать Na_2SO_4 і концентрують досуха у вакуумі. Сиру суміш очищають колонковою хроматографією (силікагель, від 40:60 до 70:30 EtOAc:гексан) і фракції,

що містять продукт, об'єднують і концентрують у вакуумі з одержанням метилового ефіру 4-{6-аміно-5-[1-(3-фтор-2-трифторметилфеніл)етокси]піридин-3-іл} бензойної кислоти (1,4г, 3,2ммоль, 34%).

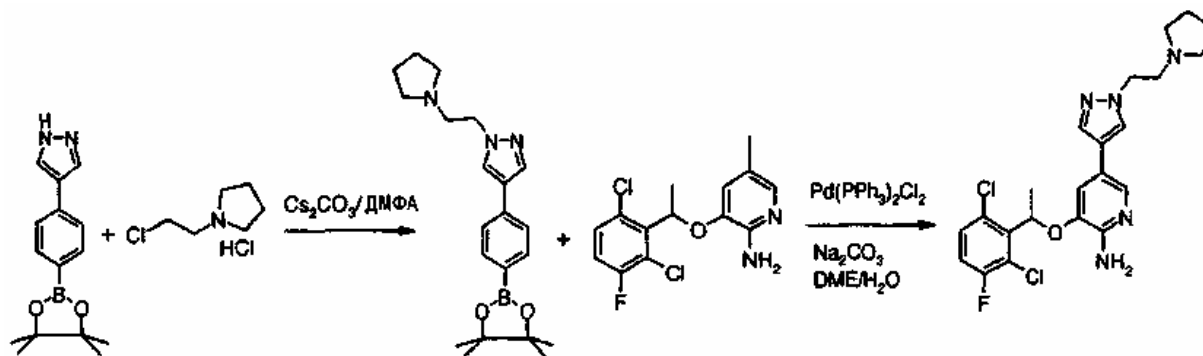
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 1,73 (д, 3H, J, 6,2Гц), 3,91 (с, 3H), 4,87-4,64 (уш.с, 2H), 5,81 (кв, 1H, J, 6,1, 6,3Гц), 6,92 (д, 1H, J, 1,8Гц), 7,38 (д, 2H, J, 8,5Гц), 7,46-7,66 (м, 3H), 7,93 (д, 1H, J, 1,8Гц), 8,02 (д, 2H, J, 8,5Гц).

6. До перемішаного розчину метилового ефіру 4-{6-аміно-5-[1-(3-фтор-2-трифторметилфеніл)етокси]піридин-3-іл}бензойної кислоти (1,4г, 3,2ммоль) у теплому IPA (72мл) додають H_2O (38мл), що містить LiOH (0,68г, 16,2ммоль). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3,5 години. Реакційну суміш нейтралізують і розбавляють EtOAc (200мл) і екстрагують при охолодженні. Органічний шар промивають насиченим розчином солі (50мл), сушать над Na_2SO_4 і концентрують у вакуумі з одержанням 4-{6-аміно-5-[1-(3-фтор-2-трифторметилфеніл)етокси]піридин-3-іл}бензойної кислоти (1,2г, 2,8ммоль, 88%).

^1H -ЯМР (MeOD, 300МГц) δ 1,75 (д, 3H, J, 6,2Гц), 4,88-4,93 (м, 1H), 7,01 (д, 1H, J, 1,8Гц), 7,39 (д, 2H, J, 8,3Гц), 7,52-7,67 (м, 3H), 7,80 (д, 1H, J, 1,8Гц), 7,97 (д, 2H, J, 8,3Гц).

7. Одержання амідних сполук: Перемішуваний розчин 4-{6-аміно-5-[1-(3-фтор-2-трифторметилфеніл)етокси]піридин-3-іл}бензойної кислоти (50мг, 0,12ммоль), EDC (27,0мг, 0,13ммоль) і HOBT (18,0мг, 0,13ммоль) у ДМФА (2мл) додають у дводряхмовий флакон, що містить NHR_1R_2 (0,12ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Потім реакційну суміш розбавляють CH_2Cl_2 (3мл) і розподіляють за допомогою H_2O . Органічний шар відокремлюють, промивають насиченим NaCl (1×2мл) і насиченим NaHCO_3 (1×2мл). Органічний шар концентрують досуха у вакуумі. Продукт очищають колонковою хроматографією (силікагель, від 99:1 до 95:5 CH_2Cl_2 :MeOH). Фракції, що містять продукт, концентрують у вакуумі з одержанням амідних сполук.

Загальна методика 14:

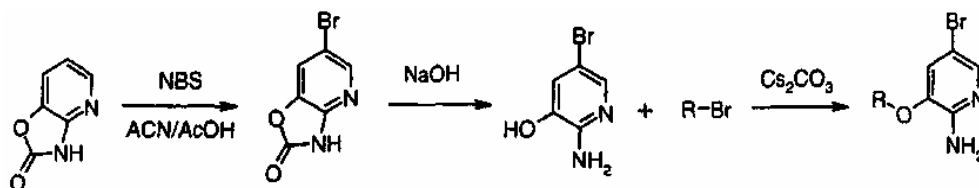


1. До суміші гідрохлориду 1-(2-хлоретил)піролідину (200мг, 1,18ммоль) і 4-[4-

(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)феніл]-1H-піразолу (229мг, 1,19ммоль) у ДМФА

(6мл) додають Cs_2CO_3 . Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Потім до суміші додають воду (10мл). Продукт екстрагують EtOAc ($3 \times 10\text{мл}$). Потім об'єднані екстракти промивають насиченим розчином солі ($5 \times 10\text{мл}$) для видалення ДМФА, потім сушать над Na_2SO_4 і концентрують (142мг, вихід 41%).

2. До суміші 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфені)етокси]-5-йодпіридин-2-іламіну (200мг, 0,468ммоль), ефіру пінаколборонової кислоти (1,2екв.), Na_2CO_3 (149мг, 1,41ммоль) у воді



1. До розчину 3Н-оксазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону (13,6г, 100ммоль) в ацетонітрилі (600мл) і оцтовій кислоті (120мл) додають N-бромсукцинімід (21,4г, 120ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин і гасять реакцію розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$. Після випарювання залишок розподіляють між етилацетатом і водою. Органічний шар промивають 2N розчином NaOH , насиченим розчином солі й сушать над Na_2SO_4 . Сирий продукт очищають на колонці із силікагелем, одержуючи 6-бром-3Н-оксазоло[4,5-*b*]піридин-2-он (11,5г, вихід 55%).

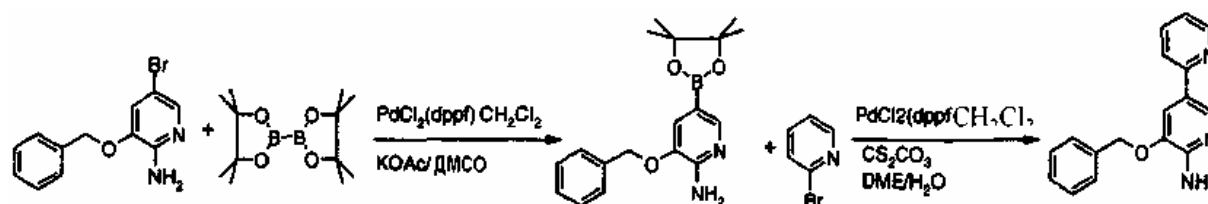
2. 6-Бром-3Н-оксазоло[4,5-*b*]піридин-2-он (21,5г, 100ммоль) суспендують у розчині NaOH (2N, 250мл, 500ммоль). Суміш кип'ять зворотним холодильником протягом ночі й одержують прозорий розчин. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин нейтралізують до pH~7. Вивільняється значна кількість CO_2 , а також спостерігається випадання осаду. Продукт фільт-

(1,25мл) і диметилетилгліколю (3,75мл, 0,1М) додають $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (16мг, 0,020ммоль) у реакційній ємності для мікрохвильової печі. Систему дегазують і продувають азотом. Суміш перемішують при 160°C у мікрохвильовому пристрої протягом 15 хвилин. Суміш охолоджують до кімнатної температури з наступним додаванням води (10мл). Продукт екстрагують EtOAc ($3 \times 20\text{мл}$), сушать над Na_2SO_4 і концентрують. Сирий продукт очищають обернено-фазовою ВЕРХ із 0,1% ТФОК у воді й ацетонітрилі. Загальна методика 15:

рують, промивають водою й сушать у високому вакуумі з одержанням 2-аміно-5-бромпіридин-3-олу у вигляді не зовсім білого твердого продукту (17,8г, вихід 98%).

3. До розчину 2-аміно-5-бромпіридин-3-олу (358мг, 1,89ммоль) у ДМФА (8мл) додають Cs_2CO_3 (620мг, 1,89ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 1 години. До реакційної суміші повільно додають сполуку бром (0,9екв.) у ДМФА (5мл). Реакційний розчин перемішують в атмосфері азоту протягом п'яти годин, а потім розподіляють між водою й етилацетатом. Органічний шар три рази промивають насиченим розчином солі, сушать над MgSO_4 . Сирий продукт очищають на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю гексан-етилацетат (4:1), з одержанням продукту з виходом 70%-80%.

Загальна методика 16 з використанням прикладу 1-488 [заявки на патент США, серійний №10/786610 (PCT/US2004/005495)]:



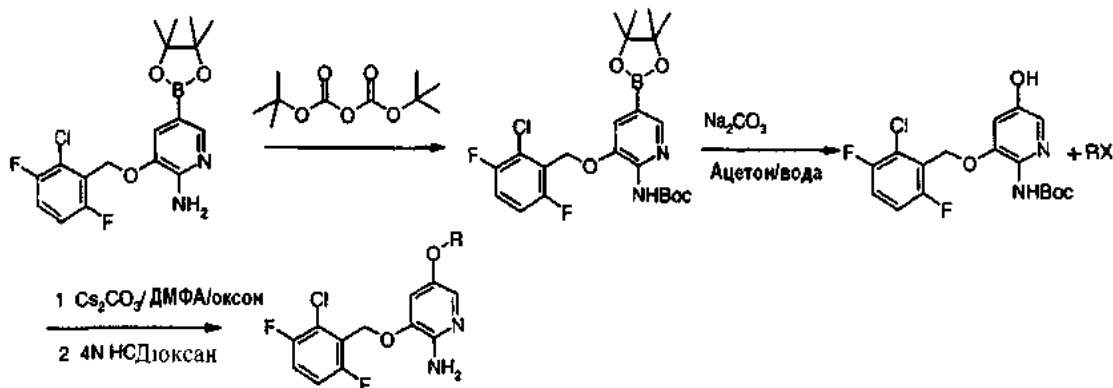
1. До розчину 3-бензилокси-5-бромпіридин-2-іламіну (1г, 3,58ммоль) у диметилсульфоксиді (7мл) додають послідовно біс(пінаколято)диборан (1,0г, 3,94ммоль), ацетат калію (1,05г, 10,7ммоль), комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцин]дихлорпаладію (II) з дихлорметаном (1:1) (146мг, 0,18ммоль). Суміш нагрівають при 80°C протягом 16 годин, а потім охолоджують до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом (50мл) і фільтрують. Фільтрат промивають водою ($2 \times 50\text{мл}$) і сушать над сульфатом магнію. Концентрування у вакуумі дає сирий боронат у вигляді коричневої твердої речовини (1,13г, 97%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,32 (с, 12H), 5,08 (с, 2H), 5,44 (уш.с, 2H), 7,33-7,42 (м, 6H), 8,03 (с, 1H).

2. В 18мл реакційну ємність завантажують сирий 3-бензилокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламін (161мг, 0,49ммоль), диметоксіетан (3мл) і 2-бромпіридин (117мг, 0,74ммоль). До цього розчину додають комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцин]дихлорпаладію (II) з дихлорметаном (1:1) (20мг, 0,05ммоль) і 2М розчин карбонату цезію у воді (0,75мл, 1,5ммоль). Реактор нагрівають при 80°C протягом 66 годин в атмосфері азоту, потім охолоджують до кімнатної температури. Реакційну суміш розподіляють між етилацетатом (5мл) і водою (5мл). Органічний шар промивають додатково водою (5мл) і розбавляють диметилформамідом (5мл). Зв'язану з полімером сульфонову кислоту (0,5г, 2,1ммоль) додають

до органічного розчину й одержану суміш обережно перемішують протягом 2 годин. Смола відфільтровують і промивають диметилформамідом, метанолом і метиленхлоридом (3×5мл кожного розчинника). Потім полімер піддають взаємодії з 2М аміаком у метанолі протягом 1 години. Смола

відфільтровують, промивають додатковим 2М аміаком у метанолі (2×5мл) і об'єднані фільтрати концентрують у вакуумі. Очищення сирого продукту колонковою флеш-хроматографією дає 52,2мг продукту у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини (вихід 38%). Загальна методика 17:



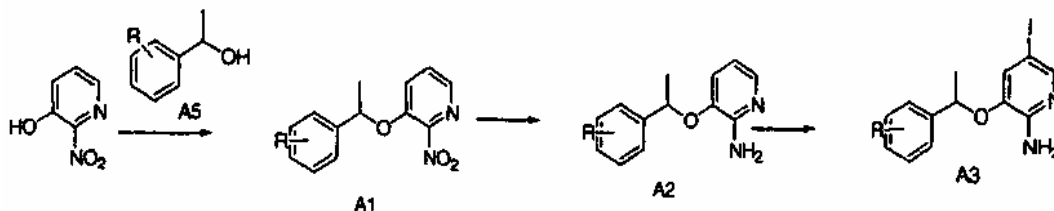
1. До розчину 3-(2-хлор-3,6-дифторбензилокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2)діоксaborolan-2-іл)піридин-2-іламіну (методика 16) (10,0г, 24,3ммоль) у трет-бутиловому спирті (50мл) додають Boc ангідрид (5,83г, 26,7ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Додають додатковий Boc ангідрид (2,25г, 10,3ммоль) і реакційну суміш знову перемішують протягом ночі, концентрують до в'язкого чорного масла й використовують як є.

2. Сирий складний ефір боронової кислоти (24,3ммоль теоретично) у ТГФ (150мл) додають до розчину бікарбонату натрію (16,3г, 194ммоль) у воді (150мл) і ацетоні (23мл). Суміш охолоджують до 2°C і повільно додають оксон (13,5г, 21,9ммоль), підтримуючи температуру нижче 8°C. По завершенні додавання реакційну суміш перемішують протягом 5 хвилин, потім гасять бісульфітом натрію (14,2г) у воді (28мл). Додають етилацетат (200мл) і шари розділяють. Водний шар нейтралізують 6N HCl і екстрагують етилацетатом (2×200мл). Об'єднані органічні шари промивають водою (250мл) і насиченим розчином солі (250мл), сушать (Na₂SO₄) і концентрують до сирого чорного масла. Хроматографія на силікагелі (етилаце-

тат/гексан) дає продукт у вигляді ясно-коричневої піни (4,78г, 49,0%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,48 (с, 9H), 1,74 (д, 3H), 5,75 (кв, 1H), 6,61 (д, 1H), 7,68 (дт, 1H), 6,94-7,04 (м, 2H), 7,26 (д, 1H), 8,19 (уш.с, 1H). МС m/z 401 (M+H)⁺.

3. До карбонату цезію в 2-дражмовому флаконі додають трет-бутиловий ефір [3-(2-хлор-3,6-дифторбензилокси)-5-гідроксипіридин-2-іл]карбамінової кислоти (100мг, 0,25ммоль) у безводному ДМФА (1мл), а потім бензилбромід (89,2мкл, 0,75ммоль). Флакон герметизують і перемішують при 90°C протягом ночі. Реакційну суміш фільтрують через 5мл трубку Chem-Elut, попередньо змочену водою (3,5мл), і елюють сумішшю етилацетат:метиленхлорид 1:1. Після часткового концентрування додають 4N HCl у діоксані (1-2мл) і розчин концентрують. Обернено-фазова хроматографія (вода:ацетонітрил, 0,05% ТФОК) з наступною ліофілізацією дає бажаний продукт у вигляді не зовсім білої аморфної твердої речовини (25,3мг, 20,0%) і продукт повторного додавання у вигляді жовтувато-коричневої аморфної твердої речовини (35,2мг, 23,7%). Загальна методика 18:



Боргидрид натрію (1,5 молярних еквівалента) додають до розчину кетону (3,89ммоль) в 10мл етанолу в атмосфері азоту. Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин. Потім суміш поміщають на льодяну баню й гасять розведеним водяним розчином HCl. Етанол випарюють і додають EtOAc до екстракту водного

розчину. Шар EtOAc сушать над Na₂SO₄. Na₂SO₄ відфільтровують і фільтрат випарюють із одержанням масляного залишку, сполуки A5. Залишок використовують без додаткового очищення.

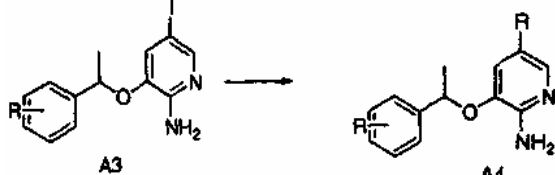
3-Гідрокси-2-нітропіридин (1,1 молярного еквівалента) і трифенілфосфін (1,5 молярного еквівалента) додають до розчину сполуки A5 (1,1ммоль)

в 10мл ТГФ. Потім реакційну суміш поміщають на льодяну баню й додають діізопропілазодикарбоксилат (1,5 молярного еквівалента). Льодяну баню видаляють і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин. Розчинник випарюють із одержанням жовтого масляного залишку. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (елюючи EtOAc у гексані) з одержанням сполуки A1.

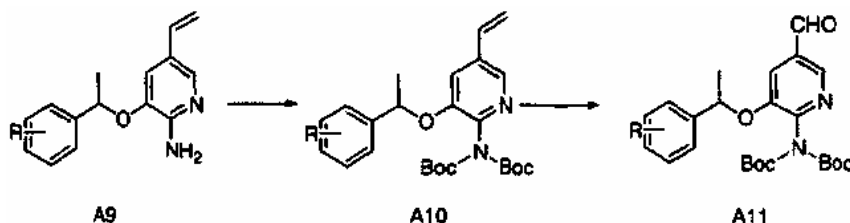
2M HCl (0,2мл) додають до розчину сполуки A1 (0,97ммоль) в 2мл етанолу. Потім суміш поміщають на льодяну баню й повільно додають порошок Fe (365мг). Реакційну суміш нагрівають до 85°C протягом 1 години й охолоджують до кімнатної температури. Целіт (0,5г) додають при перемішуванні й одержану суміш фільтрують через шар целіту й промивають етанолом. Фільтрат випарюють із одержанням коричневого масляного залишку, сполуки A2. Залишок використовують без додаткового очищення.

Періодну кислоту (0,25 молярного еквівалента), йод (0,5 молярного еквівалента), H₂O (0,5мл) і концентровану сірчану кислоту (0,03мл) додають до розчину сполуки A2 в 3мл оцтової кислоти. Реакційну суміш нагрівають до 85°C протягом 5 годин. Потім реакційну суміш охолоджують на льодяній бані й підлюговують насиченим водняним розчином Na₂CO₃ до pH 3-4. Додають етилацетат для екстрагування водного розчину. Шар EtOAc сушать над Na₂SO₄. Na₂SO₄ відфільтровують і фільтрат випарюють із одержанням коричневого масляного залишку. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (елюючи EtOAc і гексаном) з одержанням бажаного продукту, сполуки A3.

Загальна методика 19:

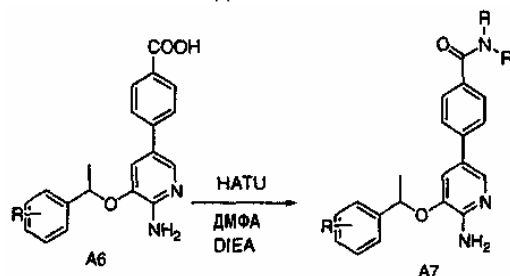


Складний ефір боронової кислоти або боронову кислоту (1,3 молярного еквівалента) додають до розчину сполуки A3 (0,47ммоль) в 5мл DME. Суміш кілька разів продувають азотом, а потім додають дихлорбіс(трифенілфосфіно)паладій (II) (0,05 молярного еквівалента). До реакційної суміші додають карбонат натрію (3 молярних еквіваленти) в 1мл H₂O і одержаний розчин нагрівають до 85°C протягом 12 годин. До реакційної суміші додають воду для гасіння реакції. Потім додають EtOAc для екстрагування водного розчину. Шар EtOAc сушать над Na₂SO₄. Na₂SO₄ відфільтровують і фільтрат випарюють із одержанням темно-коричневого масляного залишку. Залишок очища-



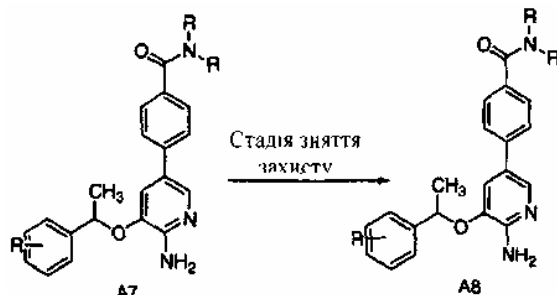
ють хроматографією на силікагелі (елюючи CH₃OH, CH₂Cl₂, EtOAc і гексаном) з одержанням бажаного продукту, сполуки A4.

Загальна методика 20:



Сполуку A6 одержують із використанням загальної методики 19. O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній фосфор пентафторид (HATU) (1,1 молярного еквівалента), діізопропілетиламін (5 молярних еквівалентів) і амін (1,3 молярного еквівалента) додають до розчину сполуки A6 (0,17ммоль) в 3мл ДМФА в атмосфері азоту. Реакційній суміші дають перемішуватися при кімнатній температурі протягом 12 годин. До реакційної суміші додають насичений водний розчин NaHCO₃ для гасіння реакції. Потім додають EtOAc для екстрагування водного розчину. Шар EtOAc сушать над Na₂SO₄. Na₂SO₄ відфільтровують і фільтрат випарюють із одержанням коричневого масляного залишку. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (елюючи EtOAc і гексаном) з одержанням бажаного амідного продукту, сполуки A7, у вигляді жовтого масла.

Загальна методика 21:



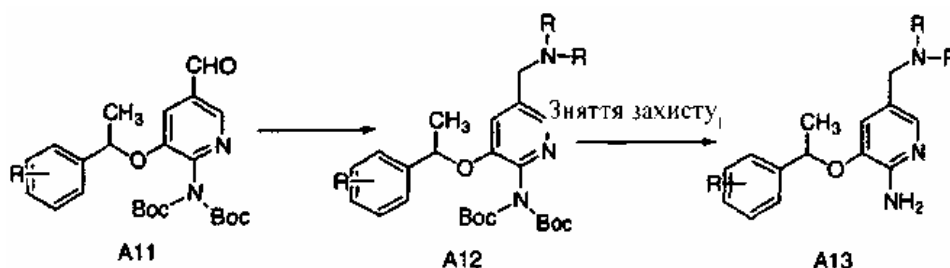
Кислоту (16 молярних еквівалентів або менше) додають до сполуки A7 (0,13ммоль) при кімнатній температурі. Одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі або нагрівають до 60°C протягом 12 годин. Реакційну суміш випарюють і залишок очищають хроматографією на силікагелі (елюючи CH₃OH, EtOAc і CH₂Cl₂) з одержанням бажаного амідного продукту, сполуки A8, у вигляді твердої речовини від жовтуватого до білого кольору.

Загальна методика 22:

Сполуку A9 одержують із використанням загальної методики 19. Ди-трет-бутилдикарбонат (3 молярних еквіваленти) і 4-(диметиламіно)піридин (0,14 молярного еквівалента) додають до розчину сполуки A9 (3ммоль) в 20мл ДМФА. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин. До реакційної суміші додають воду для гасіння реакції. Потім додають EtOAc для екстрагування водного розчину. Шар EtOAc сушать над Na_2SO_4 . Na_2SO_4 відфільтровують і фільтрат випарюють із одержанням коричнево-жовтого масляного залишку. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (елююючи 25→30% EtOAc у гексані) з одержанням бажаного продукту, сполуки

A10, у вигляді жовтуватого масла (вихід 87,8%). Барботують озон через розчин сполуки A10 в 50мл CH_2Cl_2 при -78°C і додають диметилсульфід для гасіння реакції. Додають до реакційної суміші насичений розчин хлориду натрію й додають EtOAc для екстрагування водного розчину. Об'єднаний шар EtOAc сушать над Na_2SO_4 . Na_2SO_4 відфільтровують і фільтрат випарюють із одержанням жовтого масляного залишку. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (елююючи 35→40% EtOAc у гексані) з одержанням бажаного продукту, сполуки A11, у вигляді жовтуватого масла (вихід 58,4%).

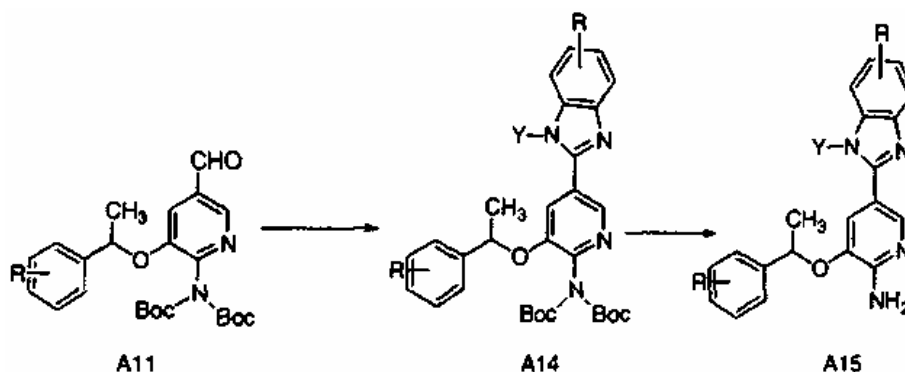
Загальна методика 23: Відновне амінування



Гідрохлоридну сіль аміну (1,2 молярного еквівалента), ацетат натрію (2 молярних еквіваленти по відношенню до гідрохлоридної солі аміну) додають до розчину сполуки A11 (0,45ммоль) в 4мл CH_3OH в атмосфері азоту. Молекулярне сито (0,5г) додають до реакційної суміші, а потім додають ціаноборгідрид натрію (2 молярних еквіваленти). Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш фільтрують через шар целюли й фільтрат випарюють і очищають хроматографією на силікагелі (елююючи CH_3OH , EtOAc і CH_2Cl_2) з

одержанням бажаного продукту, сполуки A12, у вигляді масла (вихід 52,6%). Кислоту (16 молярних еквівалентів або менше) додають до сполуки A12 (0,17ммоль) при кімнатній температурі. Одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі або нагрівають до 60°C протягом 12 годин. Реакційну суміш випарюють і залишок очищають хроматографією на силікагелі (елююючи CH_3OH , EtOAc і CH_2Cl_2) з одержанням бажаного продукту, сполуки A13.

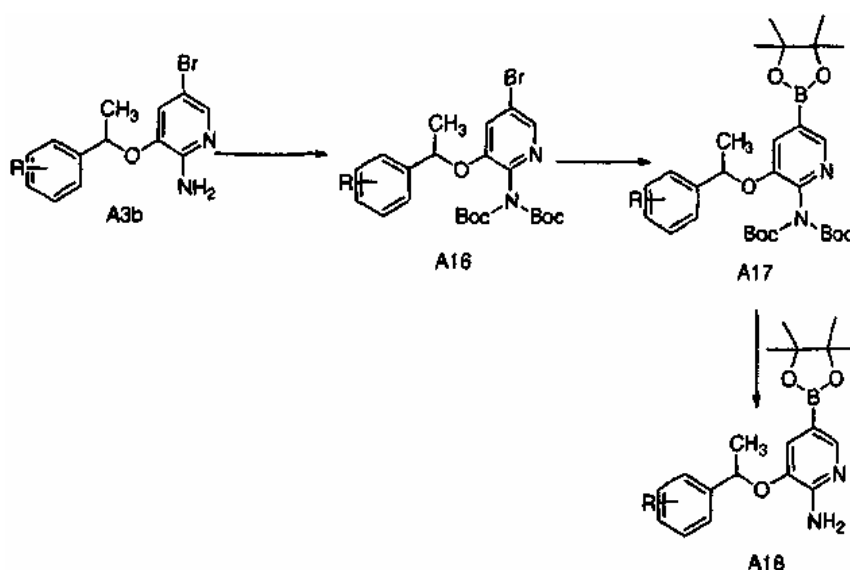
Загальна методика 24:



О-фенілдіаміни (1,2 молярного еквівалента) і бісульфіт натрію (2,1 молярного еквівалента) додають до розчину сполуки A11 (0,41ммоль) в 5мл DMA. Одержаний розчин нагрівають до 110°C протягом 12 годин. До реакційної суміші додають воду для гасіння реакції. Потім додають EtOAc для екстрагування водного розчину. Шар EtOAc сушать над Na_2SO_4 . Na_2SO_4 відфільтровують і фільтрат випарюють із одержанням коричнево-жовтого масляного залишку. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (елююючи EtOAc у гексані) з

одержанням бажаного продукту, сполуки A14. Додають кислоту (16 молярних еквівалентів або менше) до сполуки A14 (0,16ммоль) при кімнатній температурі. Одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі або нагрівають до 60°C протягом 12 годин. Реакційну суміш випарюють і залишок очищають хроматографією на силікагелі (елююючи CH_3OH , EtOAc і CH_2Cl_2) з одержанням бажаного амідного продукту, сполуки A15.

Загальна методика 25:

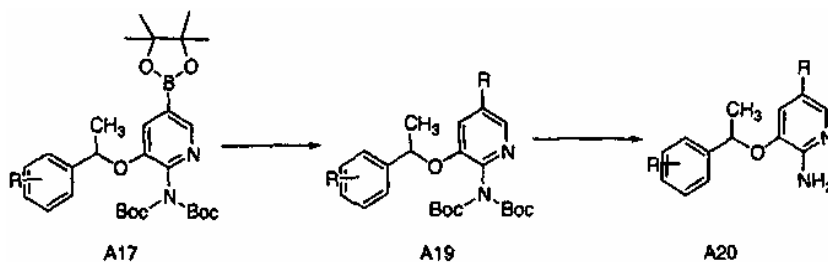


Ди-трет-бутилдикарбонат (3 молярних еквіваленти), 4-(диметиламіно)піридин (0,14 молярного еквівалента) додають до розчину сполуки A3b (2ммоль) в 10мл ДМФА. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин. До реакційної суміші додають воду для гасіння реакції. Потім додають EtOAc для екстрагування водного розчину. Шар EtOAc сушать над Na_2SO_4 . Na_2SO_4 відфільтровують і фільтрат випарюють із одержанням коричневатого масляного залишку (сполуки A16). Залишок використовують без додаткового очищення.

Біс(пінаколято)дибор (1,2 молярного еквівалента) і ацетат калію (3,4 молярного еквівалента) додають до розчину сполуки A16 в 4мл ДМСО. Суміш кілька разів продувають азотом, а потім додають дихлорбіс(трифенілфосфіно)паладій (II) (0,05 молярного еквівалента). Одержаний розчин нагрівають до 80°C протягом 12 годин. До реакцій-

ної суміші додають воду для гасіння реакції. Потім додають EtOAc для екстрагування водного розчину. Шар EtOAc сушать над Na_2SO_4 . Na_2SO_4 відфільтровують і фільтрат випарюють із одержанням темно-коричневого масляного залишку. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (елюючи 30% EtOAc у гексані) з одержанням бажаного продукту, сполуки A17 (вихід 76%). Додають HCl (5 молярних еквівалентів) до розчину сполуки A17 (0,43ммоль) в 4мл CH_2Cl_2 . Одержану суміш нагрівають до 50°C протягом 12 годин. Насичений водний розчин NaHCO_3 додають до реакційної суміші для нейтралізації реакції. Потім додають EtOAc для екстрагування водного розчину. Шар EtOAc сушать над Na_2SO_4 . Na_2SO_4 відфільтровують і фільтрат випарюють із одержанням бажаного продукту (сполуки A18) у вигляді жовтої твердої речовини (вихід 75%).

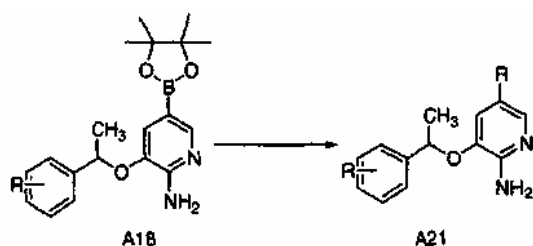
Загальна методика 26:



Сполуку A17 (1,3 молярного еквівалента) додають до розчину арилгалогеніду (0,36ммоль) в 3мл DME. Суміш кілька разів продувають азотом, а потім додають дихлорбіс(трифенілфосфіно)паладій (II) (0,05 молярного еквівалента). Карбонат натрію (3 молярних еквіваленти) в 0,8мл H_2O додають до реакційної суміші й одержаний розчин нагрівають до 85°C протягом 12 годин. До реакційної суміші додають воду для гасіння реакції. Потім додають EtOAc для екстрагування водного розчину. Шар EtOAc сушать над

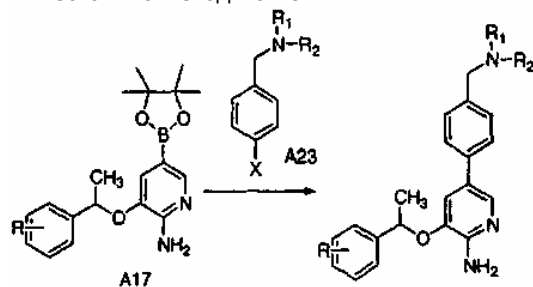
Na_2SO_4 . Na_2SO_4 відфільтровують і фільтрат випарюють із одержанням темно-коричневого масляного залишку. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (елюючи EtOAc у гексані) з одержанням бажаного продукту, сполуки A19 (74,4% вихід). Додають HCl (5 молярних еквівалентів) до розчину сполуки A19 (0,26ммоль) в 10мл ізопропілового спирту. Одержану суміш нагрівають до 50°C протягом 12 годин. Розчинник випарюють із одержанням бажаного продукту, сполуки A20.

Загальна методика 27:



Сполуку A18 (1,3 молярного еквівалента) додають до розчину арилгалогеніду (0,21ммоль) в 3мл DME. Суміш кілька разів продувають азотом, а потім додають дихлорбіс(трифенілфосфіно)паладій (II) (0,05 молярного еквівалента). Карбонат натрію (3 молярних еквіваленти) в 0,6мл H₂O додають до реакційної суміші й одержаний розчин нагрівають до 85°C протягом 12 годин. До реакційної суміші додають воду для гасіння реакції. Потім додають EtOAc для екстрагування водного розчину. Шар EtOAc сушать над Na₂SO₄. Na₂SO₄ відфільтровують і фільтрат випарюють із одержанням темного-коричневого масляного залишку. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (елюючи CH₃OH, CH₂Cl₂, EtOAc і гексаном) з одержанням бажаного продукту, сполуки A21.

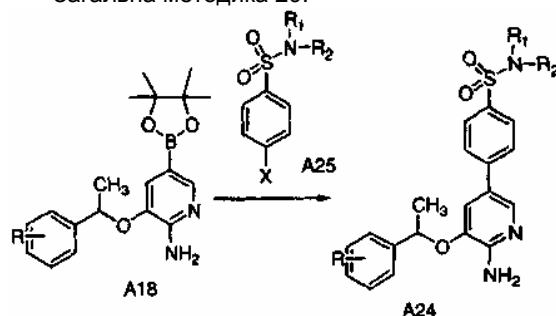
Загальна методика 28:



X = I, Br, Cl

Амін (1,5 молярного еквівалента) і K₂CO₃ (1,5 молярного еквівалента) додають до розчину 4-галогенбензилгалогеніду (1,0 молярний еквівалент) в 2мл толуолу. Одержану суміш нагрівають у мікrohвильовій печі з використанням Smithsynthesizer (150°C, 1 годину). До реакційної суміші додають воду для гасіння реакції. Потім додають EtOAc для екстрагування водного розчину. Шар EtOAc сушать над Na₂SO₄. Na₂SO₄ відфільтровують і фільтрат випарюють із одержанням бажаного продукту, сполуки A23. Залишок використовують без додаткового очищення для синтезу сполуки A22 за методикою 11.

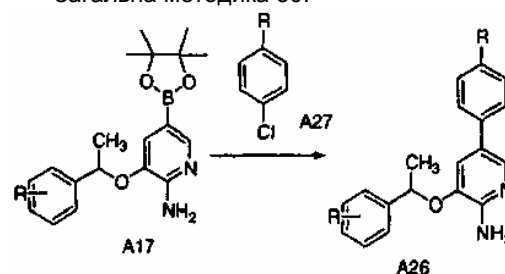
Загальна методика 29:



X = I, Br, Cl,

Амін (1,2 молярного еквівалента) і діізопропіламін (5 молярних еквівалентів) додають до розчину 4-бромбензолсульфонілхлориду (0,77ммоль) в 5мл CHCl₃ в атмосфері азоту. Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин. До реакційної суміші додають воду для гасіння реакції. Потім додають EtOAc для екстрагування водного розчину. Шар EtOAc сушать над Na₂SO₄. Na₂SO₄ відфільтровують і фільтрат випарюють із одержанням бажаного продукту, сполуки A25. Залишок використовують без додаткового очищення для синтезу сполуки A24 за методикою 11.

Загальна методика 30:

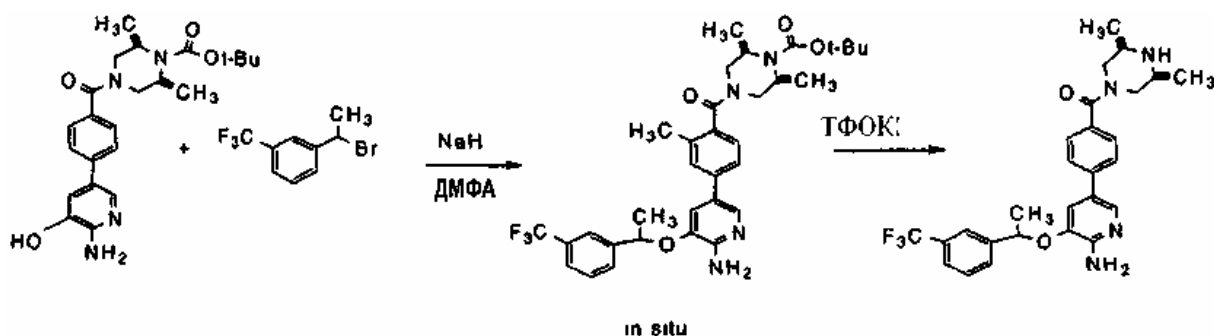


Складний ефір боронової кислоти або боронову кислоту (1,2 молярного еквівалента) додають до розчину 1-хлор-4-йодбензолу (0,84ммоль) в 10мл (DME) в атмосфері азоту. Суміш кілька разів продувають азотом, а потім додають дихлорбіс(трифенілфосфіно)паладій (II) (0,05 молярного еквівалента). Карбонат натрію (3 молярних еквіваленти) в 1,8мл H₂O додають до реакційної суміші й одержаний розчин нагрівають до 85°C протягом 12 годин. До реакційної суміші додають воду для гасіння реакції. Потім додають EtOAc для екстрагування водного розчину. Шар EtOAc сушать над Na₂SO₄. Na₂SO₄ відфільтровують і фільтрат випарюють із одержанням темного-коричневого масляного залишку. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (елюючи CH₃OH, CH₂Cl₂, EtOAc і гексаном) з одержанням бажаного продукту, сполуки A27. Сполуку A27 використовують для синтезу сполуки A26 за методикою 11.

Загальна методика 31 для хірального поділу рацематів:

Рацемічний зразок очищають із використанням препаративної надкритичної рідинної хроматографії SFC-MS. Зразкові умови очищення: колонка - Chiralpak AD-H, 250×21мм, 5 мікрон, колонка 100A (Column #ADH0CJ-C1003); температура колонки 35°C; рухлива фаза 35% метанол (з 0,1% ізопропіламіну)-модифікований CO₂; препаративна швидкість потоку 52мл/хв.; ізобаричний тиск при 120бар.

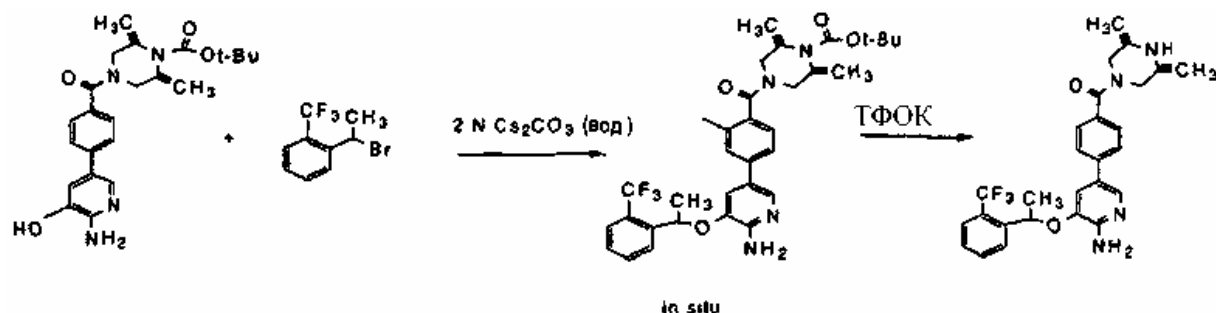
Загальна методика 32: з використанням (4-{6-аміно-5-[1-(3-трифторметилфеніл)етокси]піридин-3-іл}феніл)-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)метанону



До суміші трет-бутилового ефіру 4-[4-(6-аміно-5-гідроксипіридин-3-іл)бензоїл]-2,6-диметилпіперазин-1-карбонової кислоти (100мг, 0,23ммоль) і 1-(1-брометил)-3-трифторметилбензолу (64мг, 0,25ммоль) у ДМФА (2мл) додають NaH (12мг, 0,47ммоль) при 0°C. Суміш перемішують протягом ночі. РХ/МС показує, що реакція завершилася. ДМФА й воду видаляють. До залишку додають ТФОК (2мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин.

ТФОК видаляють із наступним додаванням метанолу. Залишок очищають препаративною ВЕРХ із одержанням 4-[6-аміно-5-[1-(3-трифторметилфеніл)етокси]піридин-3-іл]феніл]-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)метанолу (30мг, вихід 25,7%).

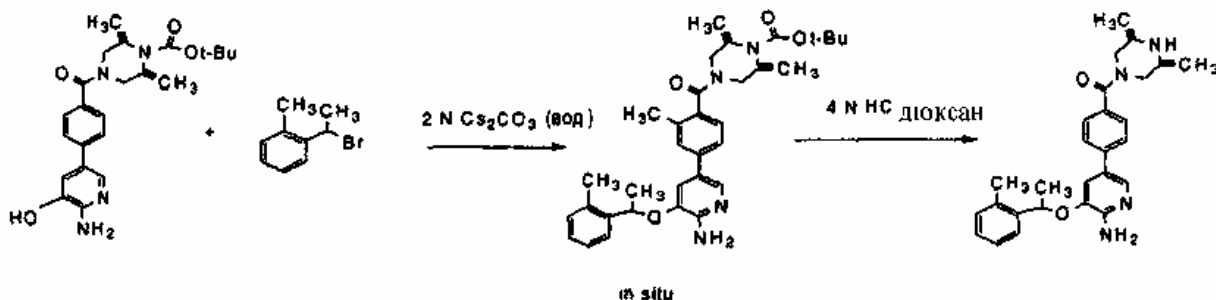
Загальна методика 33: з використанням 4-[6-аміно-5-[1-(2-трифторметилфеніл)етокси]піридин-3-іл]феніл]-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)метанолу



До суміші трет-бутилового ефіру 4-[4-(6-аміно-5-гідроксипіридин-3-іл)бензоїл]-2,6-диметилпіперазин-1-карбонової кислоти (50мг, 0,12ммоль) і 1-(1-брометил)-2-трифторметилбензолу (32мг, 0,12ммоль) у ДМФА (2мл) додають 2М Cs₂CO₃ (0,18мл, 0,35ммоль), а потім воду (0,5мл). Суміш перемішують протягом ночі, потім нагрівають при 70°C протягом 8 годин. РХ/МС показує, що реакція завершилася. ДМФА й воду видаляють. До залишку додають ТФОК (2мл)

і перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. ТФОК видаляють із наступним додаванням метанолу. Залишок очищають препаративною ВЕРХ із одержанням 4-[6-аміно-5-[1-(2-трифторметилфеніл)етокси]піридин-3-іл]феніл]-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)метанолу (20мг, вихід 34,2%).

Загальна методика 34: з використанням 4-[6-аміно-5-(2-метилбензилокси)піридин-3-іл]феніл]-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)метанолу



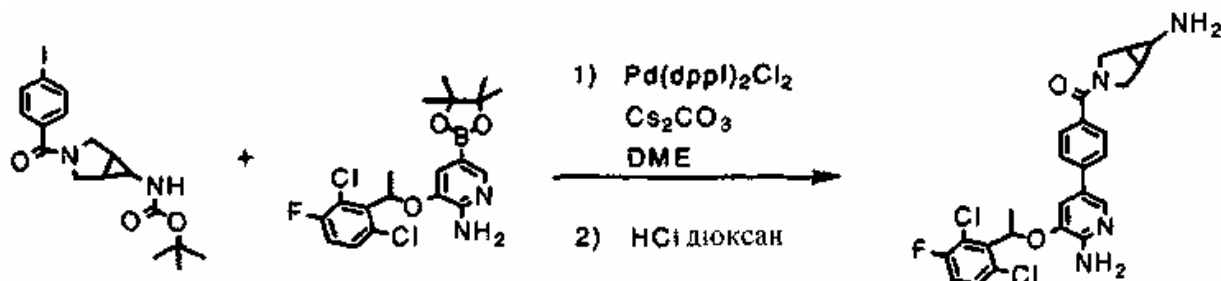
До суміші трет-бутилового ефіру (2R,6S)-4-[4-(6-аміно-5-гідроксипіридин-3-іл)бензоїл]-2,6-диметилпіперазин-1-карбонової кислоти (100мг, 0,23ммоль) і 1-бромметил-2-метилбензолу (47мг, 0,25ммоль) у ДМФА (2мл) додають 2М Cs₂CO₃

(0,35мл, 0,7ммоль), а потім воду (0,5мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. РХ/МС показує, що реакція завершилася. ДМФА видаляють із наступним додаванням 4N HCl у діоксані (2мл) і реакційну суміш перемішують

при кімнатній температурі протягом 3 годин. Леткі продукти видаляють із наступним додаванням метанолу. Цей розчин очищують препаративною ВЕРХ із одержанням {4-[6-аміно-5-(2-метилбензилокси)піридин-3-іл]феніл}-(3,5-

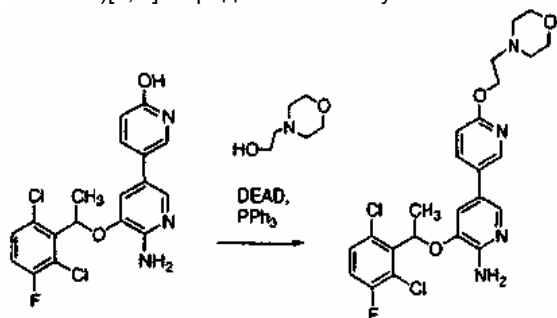
диметилпіперазин-1-іл)метанону (47мг, вихід 46,6%).

Загальна методика 35: з використанням (6-аміно-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-ил)-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}феніл)метанону



До суміші трет-бутилового ефіру [3-(4-йодбензоїл)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]карбамінової кислоти (100мг, 0,234ммоль) і 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламіну (100мг, 0,234ммоль) в DME (2мл) додають Pd(dppf)₂Cl₂CH₂Cl₂ (10мг, 0,012ммоль) і Cs₂CO₃ (351мг, 0,702ммоль). Суміш барботують азотом протягом 10 хв., потім нагрівають у мікрохвильовій печі при 150°C протягом 30хв. РХ/МС показує, що реакція завершилася. Сиру реакційну суміш розбавляють етилацетатом з наступними промиваннями водою й насиченим розчином солі. Розчин сушать над MgSO₄. Очищення препаративною ВЕРХ дає твердий продукт. Твердий продукт перемішують із сумішшю 4N HCl/діюксан (3мл) протягом 3 годин при кімнатній температурі. Видалення летких продуктів приводить до одержання залишку, який очищують препаративною ВЕРХ із одержанням (6-аміно-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-ил)-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}феніл)метанону (30мг, вихід 26%).

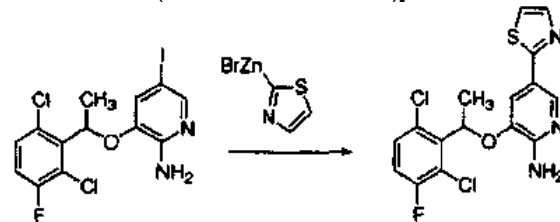
Загальна методика 36: з використанням 5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-6'-(2-морфолін-4-ілетокси)[3,3']біпіридиніл-6-іламіну



До суміші 6'-аміно-5'-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-[3,3']біпіридиніл-6-олу (78мг, 0,20ммоль), трифенілфосфіну (63мг, 0,24ммоль) і 2-морфолін-4-ілетанолу (0,026мл, 0,22ммоль) додають DEAD (0,034мл, 0,22ммоль). Після перемішування протягом ночі додають ще PPh₃ (63мг, 0,24ммоль) і ще DEAD (0,034мл, 0,22ммоль). Ще через кілька годин додають ще спирт (0,026мл, 0,22ммоль). Ще через кілька годин додають ще

PPh₃ (63мг, 0,24ммоль) і ще DEAD (0,034мл, 0,22ммоль). Після перемішування протягом ночі суміш розподіляють між дихлорметаном і напівнасиченим розчином солі. Фази розділяють і водну фазу екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушать над Na₂SO₄ і концентрують за допомогою роторного випарника. Залишок очищують хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнтне елюювання дихлорметаном, метанолом, з одержанням 5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-6'-(2-морфолін-4-ілетокси)-[3,3']біпіридиніл-6-іламіну (53мг, 53%).

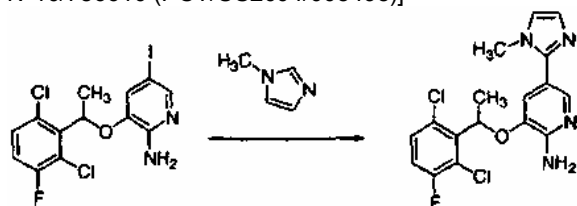
Загальна методика 37: з використанням прикладу 1-650 [заявки на патент США, серійний №10/786610 (PCT/US2004/005495)]



3-(2,6-Дихлор-3-фторбензилокси)-5-тіазол-2-ілпіридин-2-іламін: У трубку для мікрохвильового нагрівання, оснащену брусом мішалки, додають вихідну сполуку йодпіридилу (300мг, 0,702ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (40мг, 5 мольн. %) і тетрагідрофуран (безводний, 6мл). Колбу закривають і продувають азотом протягом 5 хвилин. Потім через шприц додають 2-тіазолілцинкбромід (0,5М у ТГФ, 1,4ммоль, 2,8мл). Колбу нагрівають до 120°C у мікрохвильовій печі протягом 10 хвилин. ТШХ (1:1 етилацетат:метиленхлорид) показує велику кількість вихідної речовини, що залишається. Додають додатковий 2-тіазолілцинкбромід (0,5М у ТГФ, 500мкл) і колбу нагрівають до 120°C у мікрохвильовій печі протягом 20 хвилин. ТШХ (1:1 етилацетат:метиленхлорид) показує велику кількість вихідної речовини, яка як і раніше залишається. Додають додатковий 2-тіазолілцинкбромід (0,5М у ТГФ, 500мкл) і колбу нагрівають до 120°C у мікрохвильовій печі протягом 60 хвилин. ТШХ (1:1 етилацетат:метиленхлорид) як і раніше показує велику кількість вихідної речовини, що залишається, але також стала дуже брудною. Вміст колби вили-

вають у насичений розчин NH_4Cl (10мл) і цей розчин екстрагують етилацетатом ($2 \times 30\text{мл}$). Об'єднані етилацетатні шари сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі. Сирий продукт завантажують на колонку, попередньо набиту 19г силікагелю, і етилацетат:метиленхлорид 1:1 використовують для елюювання бажаного продукту. (40мг, 15%).

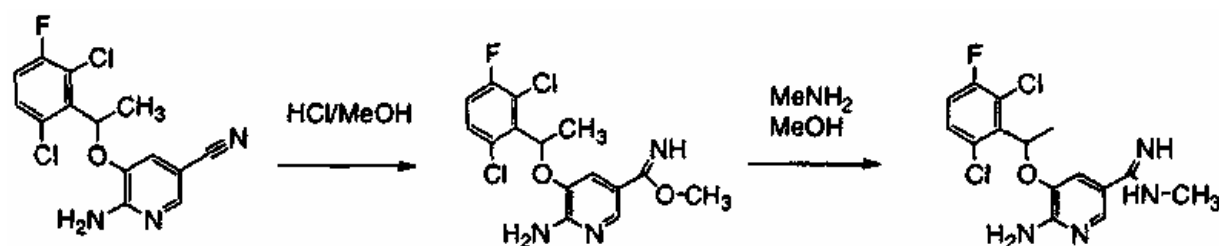
Загальна методика 38: з використанням прикладу 1-652 [заявки на патент США, серійний №10/786610 (PCT/US2004/005495)]



3-[1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-метил-1Н-імідазол-2-іл)піридин-2-іламін: N-метилімідазол (92мг, 1,1ммоль) розчиняють у тетрагідрофурані (безводний, 4мл) в 50мл круглодонній колбі. Колбу охолоджують на бані із сумішшю сухий лід/ацетон в атмосфері азоту. N-бутиллітій (2,5М, 562мкл, 1,4ммоль) додають через шприц порціями по 100мкл протягом 5 хвилин. Реакційну

суміш перемішують при -70°C протягом 30 хвилин. Додають твердий хлорид цинку (безводний, 383мг, 2,8ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 15 хвилин. Потім льодяну баню видаляють і реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури. Після того як весь хлорид цинку буде в розчині, а реакційна суміш - при кімнатній температурі, додають йодний каркас (400мг, 0,936ммоль) у тетрагідрофурані (безводний, 4мл), а потім тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (108мг, 10мольн.%) і реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником. Реакцію відслідковують за РХ/МС доти, поки весь вихідний йодний каркас не витратиться. Реакційній суміші дають охолонути, а потім розбавляють насиченим розчином NH_4Cl (20мл). Цей розчин екстрагують етилацетатом ($2 \times 50\text{мл}$). Об'єднані етилацетатні шари сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі. Сирий продукт завантажують на колонку, попередньо набиту 10г силікагелю, і 10% метанол:етилацетат використовують для елюювання бажаного продукту (25мг, 7%).

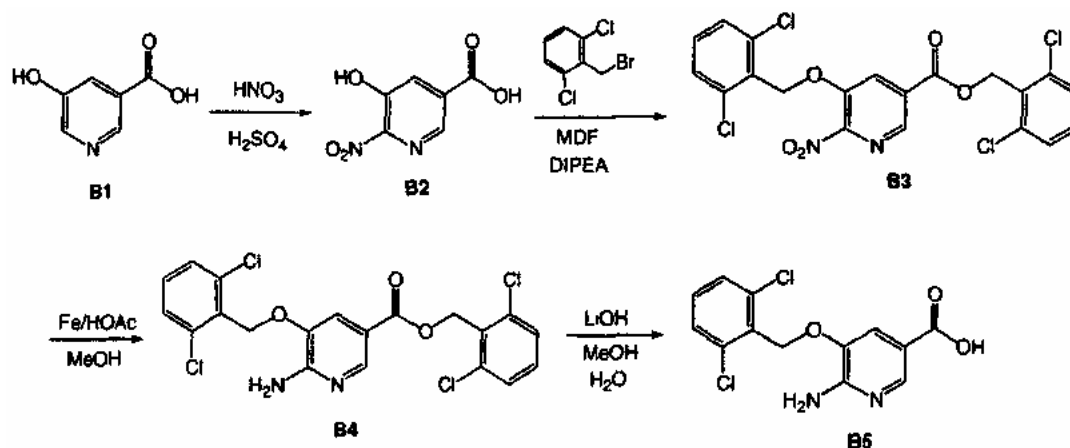
Загальна методика 39: з використанням прикладу 1-657 [заявки на патент США, серійний №10/786610 (PCT/US2004/005495)]



У розчин 6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]нікотинонітрилу (400мг, 1,23ммоль) в 70мл сухого метанолу при 0°C барботують газоподібний HCl протягом 3 хвилин. Перемішують протягом ночі при 3°C . Видаляють леткі продукти й тверді речовини промивають діетиловим ефіром з одержанням кількісного виходу імідату. До 200мг імідату в 4мл метанолу при 0°C

додають 2N метиламін у ТГФ (837мкл). Дають перемішуватися при 0°C протягом приблизно 1 години, потім дають нагрітися до кімнатної температури протягом ночі. Леткі продукти видаляють і залишок хроматографують із сумішшю 10-20% метанол/дихлорметан, одержуючи 70мг продукту.

Загальна методика 40:



1. 6-Нітро-5-гідроксинікотинова кислота (B2): До розчину 5-гідроксинікотинової кислоти (B1) (7,0г, 50ммоль) у концентрованій H_2SO_4 додають 9мл димлячої HNO_3 (90%) (9мл). Реакційну суміш перемішують при 55-60°C у герметичній пробірці протягом чотирьох днів. Потім суміш виливають на лід і рН доводять до 3 за допомогою 50% NaOH. Додають $MgSO_4$ до насичення водної суміші, що потім екстрагують ізопропіловим спиртом (4×45мл). Після видалення ізопропілового спирту при зниженому тиску одержують 5,93г (вихід 64%) сполуки B2 у вигляді жовтої твердої речовини. МС (APCI), $(M+H)^+$ 185.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,01 (д, 1H, Ar-H), 8,41(д, 1H, Ar-H).

2. 2,6-Дихлорбензил-6-нітро-5-[(2,6-дихлорбензил)окси]нікотинат (B3): 6-Нітро-5-гідроксинікотинову кислоту (B2) (3,4г, 18,5ммоль), 2,6-дихлорбензилбромід (8,88г, 37ммоль), DIPEA (5,5г, 42,5ммоль) розчиняють у ДМФА (25мл) в 250мл круглодонній колбі й реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4,5 годин, а потім концентрують при зниженому тиску. Одержану суміш виливають на лід і фільтрують. Зібраний твердий продукт сушать при зниженому тиску з одержанням 4,25г (вихід 46%) сполуки B3. МС (APCI) $(M+H)^+$ 503.

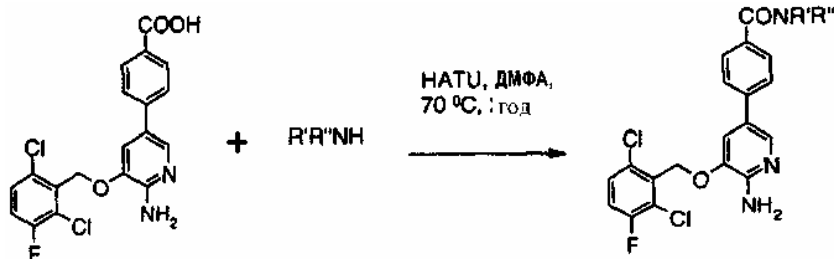
1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 5,47 (с, 2H, $ArCH_2O$), 5,71 (с, 2H, $ArCH_2O$), 7,24-7,43 (м, 6H, Ar-H), 8,26(д, 1H, Ar-H), 8,66(д, 1H, Ar-H)

3. 2,6-Дихлорбензил-6-аміно-5-[(2,6-дихлорбензил)окси]нікотинат (B4): Суміш 2,6-

дихлорбензил-6-нітро-5-[(2,6-дихлорбензил)окси]нікотинату (B3) (5,5г, 10,96ммоль), порошку заліза (0,92г, 16,43ммоль), льодяної оцтової кислоти (20мл) і метанолу (17мл) перемішують при 85°C протягом трьох годин. Реакційну суміш концентрують майже досуха й додають гідроксид амонію (30%) для нейтралізації суміші. Мінімальну кількість ДМФА додають для розчинення реакційної суміші, що очищають колоновою флеш-хроматографією (елюент: EtOAc-EtOH, 9:1), з одержанням 4,5г (87%) сполуки B4 у вигляді блідо-жовтого твердого продукту. МС (APCI) $(M+H)^+$ 473.

4. 6-Аміно-5-[(2,6-дихлорбензил)окси]нікотинова кислота (B5): Суміш 2,6-дихлорбензил-6-аміно-5-[(2,6-дихлорбензил)окси]нікотинату (B4) (3,5г, 7,4ммоль), гідроксиду літію (0,41г, 17ммоль), води (22мл) і метанолу (30мл) перемішують і нагрівають зі зворотним холодильником при 85°C протягом 5 годин. Суміш концентрують досуха при зниженому тиску. Одержаний залишок розчиняють у воді, екстрагують сумішшю Et_2O /гексан (1:1, 4×25мл), нейтралізують 1N HCl з утворенням білого осаду, що фільтрують і сушать при зниженому тиску з одержанням 1,83 грама (79%) сполуки B5 у вигляді білого твердого продукту. МС (APCI) $(M+H)^+$ 313.

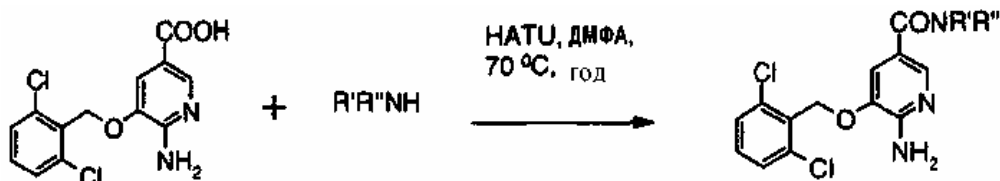
1H -ЯМР(ДМСО- d_6) δ 5,26 (с, 2H, $ArCH_2O$), 6,37 (с, 2H, NH_2), 7,43-7,48 (т, 1H, Ar-H), 7,54 (с, 2H, Ar-H), 7,56 (с, 1H, Ar-H), 8,18 (с, 1H, Ar-H).



До ряду по 400мкл 0,2М розчину різних амінів у ДМФА в 96-ямковому планшеті додають 400мкл (0,2М у ДМФА) 4-[6-аміно-5-(2,6-дихлор-3-фторбензилокси)піридин-3-іл]бензойної кислоти, 80мкл триетиламіну (1М у ДМФА) і 160мкл HATU (0,5М у ДМФА) і реакційну суміш перемішують при 70°C протягом 2 годин. Розчинник видаляють із використанням пристрою SpeedVac і сирі реакційні суміші повторно розчиняють у ДМСО й переносять

із використанням рідинного пробозабірника в 1мл 96-ямковий планшет, з одержанням кінцевої теоретичної концентрації ~10мМ. Реакційні суміші аналізують і позитивну ідентифікацію продукту здійснюють із використанням РХ/МС. Маточний вихідний розчин розбавляють до 50нМ і аналізують на відсоток інгібування с-MET при 50нМ.

Загальна методика 41:



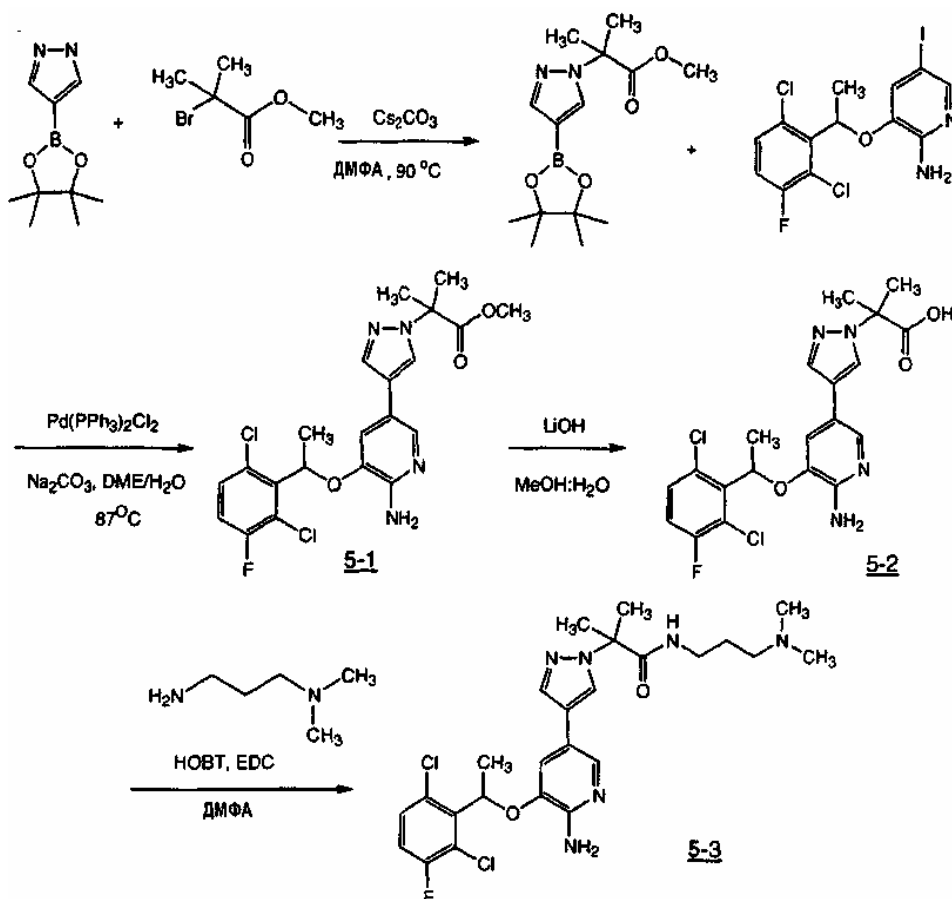
До ряду по 400мкл 0,2М розчину різних амінів у ДМФА в 96-ямковому планшеті додають 400мкл (0,2М у ДМФА) 6-аміно-5-[(2,6-

дихлорбензил)окси]нікотинової кислоти, 80мкл триетиламіну (1М у ДМФА) і 160мкл HATU (0,5М у ДМФА) і реакційні суміші перемішують при 70°C

протягом 2 годин. Розчинник видаляють із використанням пристрою SpeedVac і сири реакційні суміші повторно розчиняють у ДМСО й переносять із використанням рідинного пробозабірника в 1мл 96-ямковий планшет, з одержанням кінцевої теоретичної концентрації ~10мМ. Реакційні суміші аналізують і здійснюють позитивну ідентифікацію про-

дукту з використанням РХ/МС. Маточний вихідний розчин розбавляють до 1мкМ і аналізують.

Загальна методика 42 з використанням 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-N-(3-диметиламінопропіл)ізобутирамід



До розчину 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (5г, 25,77ммоль) і метилового ефіру 2-бром-2-метилпропіонової кислоти (12,6г, 27,06ммоль) у ДМФА (85мл) додають Cs₂CO₃ (12,6г, 38,65ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 90°C на масляній бані протягом ночі. Реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури й розподіляють між водою й етилацетатом. Об'єднаний етилацетатний розчин промивають водою п'ять разів, сушать над Na₂SO₄ і концентрують із одержанням продукту метилового ефіру 2-метил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піразол-1-іл]пропіонової кислоти (4,776г, вихід 63%).

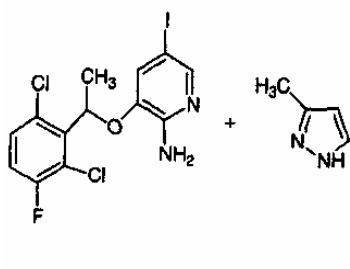
До розчину 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-йодпіридин-2-іламіну (6,363г, 14,901ммоль) і метилового ефіру 2-метил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піразол-1-іл]пропіонової кислоти (4,6г, 15,64ммоль) в DME (27мл) додають розчин CsF (6,79г, 44,7ммоль) у воді (9,3мл). Реакційну суміш дегазують 3 рази N₂. Додають Pd(dppf)CH₂Cl₂ і реакційну суміш дегазують 3 рази N₂. Реакційну

суміш нагрівають до 120°C у мікрохвильовій печі (згодом додають Pd з інтервалами 30 хвилин до завершення реакції). Додають воду й реакційну суміш екстрагують EtOAc, сушать над Na₂SO₄ і концентрують із одержанням метилового ефіру 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-2-метилпропіонової кислоти. Сирий продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі із градієнтом EtOAc/гексан, 25%-50%, одержуючи метиловий ефір 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-2-метилпропіонової кислоти (1,46г, вихід 21%) з R_f 0,11 (50% EtOAc/гексан).

До розчину складного метилового ефіру (2,92г, 6,25ммоль) в MeOH (31мл) додають розчин LiOH (450мг, 18,76ммоль) у воді (6,25мл). Реакційну суміш нагрівають до 60°C доти, поки РХ/МС не покаже повного гідролізу (приблизно 45 хвилин). MeOH видаляють у вакуумі й додають MeOH (2,5мл) і воду (1мл). рН доводять до 5 за допомогою 1N HCl, при цьому продукт випадає в осад. Одержують продукт 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-

3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл)піразол-1-іл)-2-метилпропіонової кислоти після фільтрування (2,825г, кількісно).

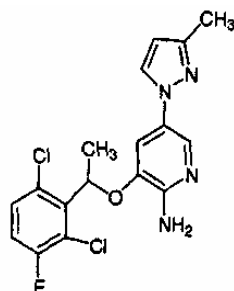
До розчину 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл)піразол-1-іл)-2-метилпропіонової кислоти (1,00г, 2,20ммоль) у ДМФА (5,5мл) додають НОBT (300мг, 2,20ммоль), EDC (633мг, 3,30ммоль) і N,N-диметилпропан-1,3-діамін (225мг, 2,20ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі.



До перемішаного розчину 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-йодпіридин-2-іламшу (100мг, 0,23ммоль) і 3-метил-1H-піразолу (59мг, 0,70ммоль) у ДМСО (1мл) додають K_3PO_4 (101мг, 0,47ммоль), додекан (0,015мл, 0,05ммоль), циклогександіамін (0,009мл, 0,07ммоль) і йодид міді (CuI) (14мг, 0,07ммоль). Розчин барботують азотом протягом 5 хвилин, потім опромінюють мікро-

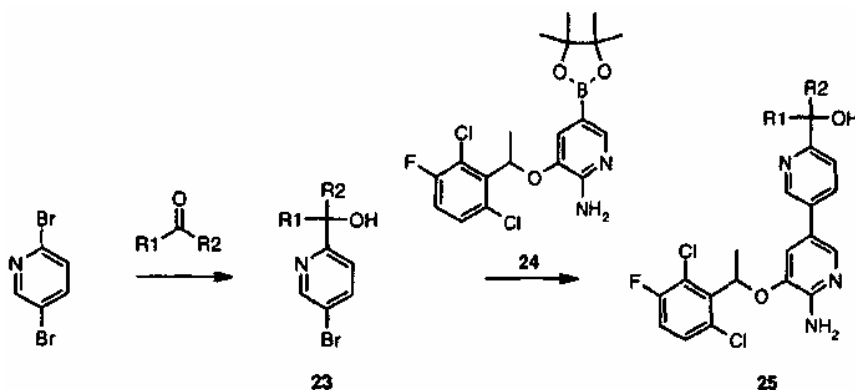
Потім реакційну суміш очищують препаративною ВЕРХ зі оберненою фазою C-18, елюючи сумішшю ацетонітрил/вода з 0,1% оцтової кислоти, з одержанням 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл)піразол-1-іл)-N-(3-диметиламінопропіл)ізобутирамід (170мг, вихід 14%).

Загальна методика 43 з використанням 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(3-метилпіразол-1-іл)піридин-2-іламіну



хвильовим випромінюванням при 150°C протягом 2 годин. РХ/МС показує, що реакція завершилася. Суміш очищують препаративною ВЕРХ із одержанням 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(3-метилпіразол-1-іл)піридин-2-іламіну (30 мг), вихід 34,2%.

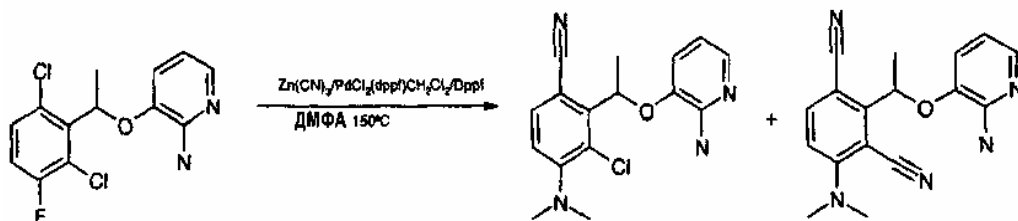
Загальна методика 44



2,5-Дибромпіридин (1 молярний екв.) розчиняють у безводному толуолі (0,085M) і охолоджують до -78°C. Повільно додають n-BuLi (1,2 молярного екв.) протягом 5 хвилин, а потім одержаній суміші дають перемішуватися при -78°C. Через 2 години додають R_1COR_2 (1,3 молярного екв.) і розчин підтримують при -78°C. Через 1 годину додають насичений водний розчин NH_4Cl і розчин нагрівають до кімнатної температури. Продукт

екстрагують EtOAc (3x) і органічні екстракти поєднують, сушать (Na_2SO_4), концентрують і очищують колонковою хроматографією (10% EtOAc/гексан-100% EtOAc) з одержанням сирого продукту. Його використовують безпосередньо для одержання сполуки 25 за загальною методикою 27.

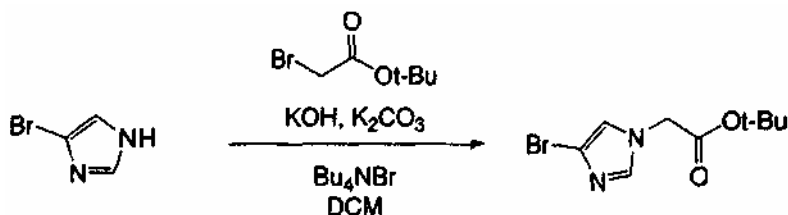
Загальна методика 45



До розчину 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламіну (1,8г, 6,04ммоль), ціаніду цинку, 98% (2,07г, 12,07ммоль) і 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцену, 97% (0,4г, 0,712ммоль) у ДМФА (48мл) додають комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1) (0,25г, 0,30ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 150°C протягом ночі в атмосфері азоту. Реакційну суміш розбавляють EtOAc (50мл), промивають сумішшю насичений

NH₄Cl/28% NH₄OH/H₂O (2×28мл). 4:1:4, сушать над Na₂SO₄. Сиру суміш очищають на колонці із силікагелем, елюючи лінійним градієнтом 25%-50% (EtOAc/гексан), з одержанням 2-[1-(2-амінопіридин-3-ілоксі)етил]-3-хлор-4-диметиламінобензонітрилу у вигляді жовтого твердого продукту (вихід 37%) і 2-[1-(2-амінопіридин-3-ілоксі)етил]-4-диметиламіноізофталонітрилу у вигляді темно-коричневого твердого продукту (вихід 33%).

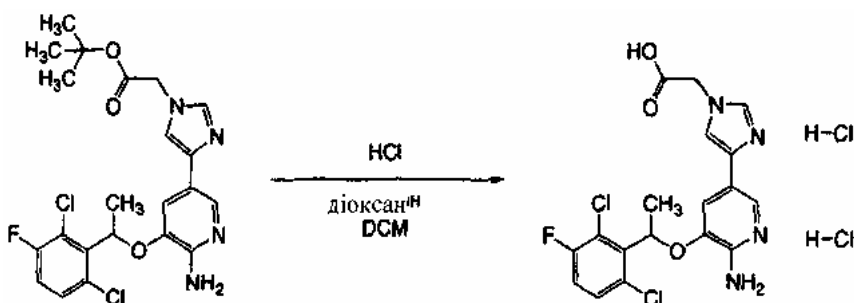
Загальна методика 46



До суміші 4-бромімідазолу (995мг, 6,77ммоль), гідроксиду калію (380мг, 6,77ммоль), карбонату калію (936мг, 6,77ммоль) і броміду тетра-н-бутиламонію (109мг, 0,339ммоль) у дихлорметані (7мл) додають трет-бутилбромацетат (0,50мл, 3,4ммоль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш фільтрують. Фільтрат сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують за

допомогою роторного випарника. Залишок очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнтне елювання дихлорметаном, етилацетатом, з одержанням трет-бутилового ефіру (4-бромімідазол-1-іл)оцтової кислоти (696мг, 79%).

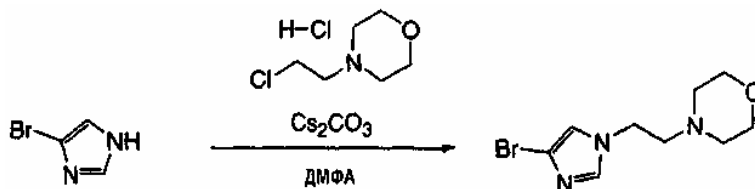
Загальна методика 47



4М розчин хлористоводневої кислоти в діоксані (0,22мл, 0,89ммоль) додають до розчину трет-бутилового ефіру (4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}імідазол-1-іл)оцтової кислоти (86мг, 0,18ммоль) у дихлорметані (2мл). Після перемішування протягом двох днів реакційну суміш концентрують за допомогою роторного випарника й залишок розчиняють у мі-

німальній кількості метанолу. Цей розчин додають по краплях до простого ефіру й одержану суміш залишають на ніч. Суміш фільтрують і осад промивають простим ефіром і сушать на повітрі з одержанням 4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}імідазол-1-іл)оцтової кислоти (83мг, 93%).

Загальна методика 48

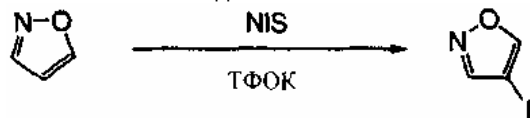


Суміш 4-бромімідазолу (217мг, 1,48ммоль) і карбонату цезію (875мг, 2,69ммоль) у диметилформаміді (5мл) перемішують протягом 30 хвилин. Додають гідрохлорид 4-(2-хлоретил)морфоліну (250мг, 1,34ммоль) і суміш нагрівають до 50°C.

Після нагрівання протягом ночі реакційну суміш концентрують за допомогою роторного випарника. Залишок суспендують у суміші дихлорметану й метанолу й фільтрують. Фільтрат концентрують за допомогою роторного випарника. Залишок очи-

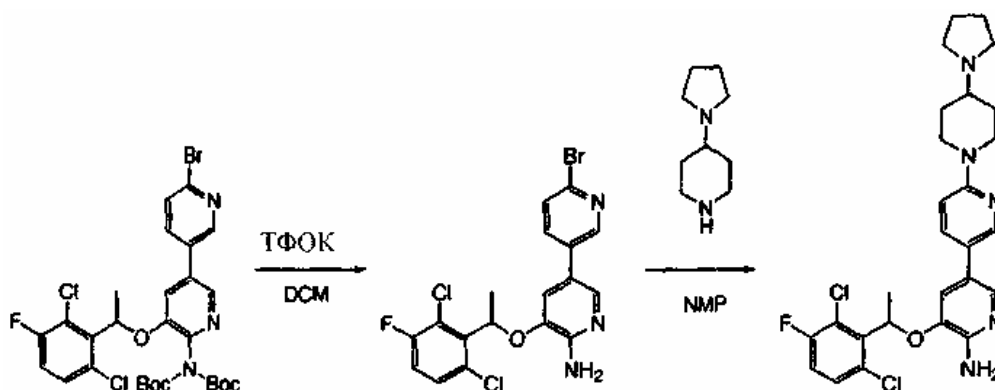
щують хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнтне елюювання дихлорметаном, метанолом, з одержанням 4-[2-(4-бромімідазол-1-іл)етил]морфоліну (148мг, 42%).

Загальна методика 49



Ізоксазол (0,64мл, 10ммоль) додають до розчину N-йодсукциніміду (2,3г, 10ммоль) у трифтороцтовій кислоті (20мл). Після перемішування протягом ночі в реакційну суміш додають воду (50мл), гексан (50мл) і бісульфіт натрію. Фази розділяють і органічну фазу сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують за допомогою роторного випарника, одержуючи 4-йод-ізоксазол (218мг, 11%).

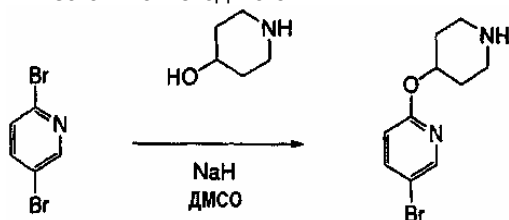
Загальна методика 50



Трифтороцтову кислоту (5мл) додають до розчину 6'-бром-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-[3,3']біпіридиніл-6-ілбіс(трет-бутоксикарбоніл)аміну (1,3г, 2,0ммоль) у дихлорметані (15мл). Через 3 години додають рівні порції води й насиченого водного бікарбонату натрію. Фази розділяють і водну фазу екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4 і концентрують за допомогою роторного випарника, одержуючи 6'-бром-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-[3,3']біпіридиніл-6-іламін (968мг, 106%).

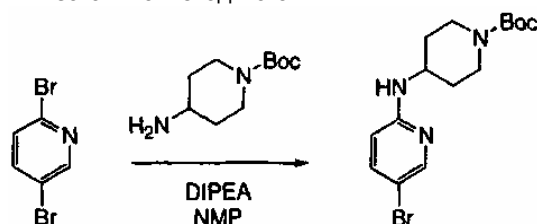
Пробірку завантажують 6'-бром-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-[3,3']біпіридиніл-6-іламіном (92мг, 0,20ммоль), 4-піролідін-1-ілпіперидином (0,62г, 4,0ммоль) і N-метилпіролідином (0,8мл). Пробірку герметизують і суміш нагрівають при 80°C протягом ночі. Температуру підвищують до 100°C протягом 5,5 години, а потім нагрівання припиняють. Реакційну суміш розподіляють між етилацетатом і водою. Фази розділяють і водну фазу екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушать над MgSO_4 і концентрують за допомогою роторного випарника. Залишок очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнтне елюювання дихлорметаном, метанолом, гідроксидом амонію, з одержанням 5"-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-4-піролідін-1-іл-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2',5',3"]терпіридин-6"-іламіну (53мг, 50%).

Загальна методика 51



Гідрид натрію (56мг, 2,3ммоль) додають до розчину піперидин-4-олу (214мг, 2,11ммоль) у ДМСО (8мл). Після перемішування протягом 30 хвилин додають 2,5-дибромпіридин. Після перемішування протягом 24 годин додають гідрид натрію (56мг, 2,3ммоль). Після перемішування протягом ще 24 годин реакційну суміш розподіляють між етилацетатом і водою. Фази розділяють і водну фазу екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушать над MgSO_4 і концентрують за допомогою роторного випарника. Залишок очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнтне елюювання дихлорметаном, метанолом, гідроксидом амонію, з одержанням 5-бром-2-(піперидин-4-ілокси)піридину (316мг, 58%).

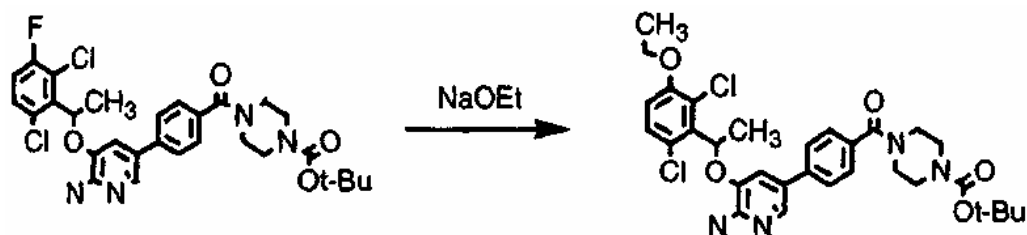
Загальна методика 52



Пробірку завантажують 2,5-дибромпіридином (0,24г, 1,0ммоль), трет-бутиловим ефіром 4-амінопіперидин-1-карбонової кислоти (0,22г, 1,1ммоль), діізопропілетиламіном (0,19мл, 1,1ммоль) і N-метилпіролідином (1,0мл). Пробірку герметизують і суміш нагрівають при 80°C протягом ночі. Температуру підвищують до 120°C і нагрівають протягом ночі. Реакційну суміш розподіляють між етилацетатом і водою. Фази розділяють і водну фазу екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушать над MgSO_4 і концентрують за допомогою роторного випарника. Залишок очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнтне елюювання етилацетатом і гексаном, з одержанням трет-бутилового

ефіру 4-(5-бромпіридин-2-іламіно)піперидин-1-карбонової кислоти (36мг, 10%).

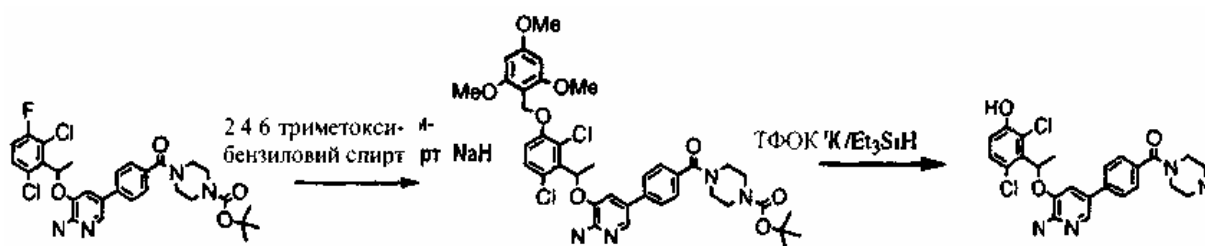
Загальна методика 53



Трет-бутиловий ефір 4-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-етоксифеніл)етокси]піридин-3-іл}бензоїл)піперазин-1-карбонової кислоти: До 4мл ДМСО додають 0,124мл етанолу, а потім 32мг NaH. Після перемішування протягом 30 хвилин додають 250мг трет-бутилового ефіру 4-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-

фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}бензоїл)піперазин-1-карбонової кислоти й реакційну суміш нагрівають до 40°C. Через три години реакційну суміш охолоджують і виливають у воду для осадження. Після нейтралізації до pH6 виділяють 200мг жовтуватокоричневого твердого продукту, 77%.

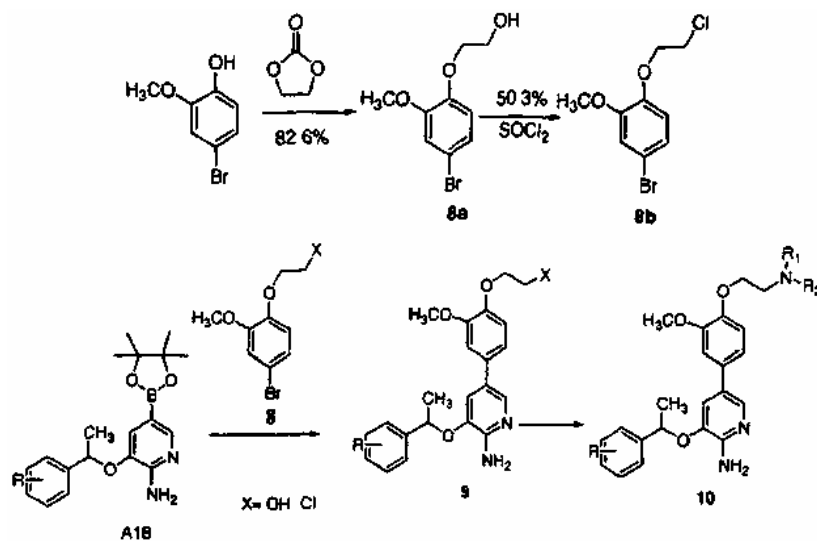
Загальна методика 54



(4-{6-Аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-гідроксифеніл)етокси]піридин-3-іл}феніл)піперазин-1-ілметанон: До 140мг трет-бутилового ефіру 4-[4-(6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-(2,4,6-триметоксибензилокси)феніл)етокси]піридин-3-іл}бензоїл)піперазин-1-карбонової кислоти (із загальної методики 53) додають 1мл ТФОК, розчин негайно стає червонуватим, після чого негайно іде

додавання 100мкл триетилсилану через 3 секунди. Розчин негайно стає жовтим. Після перемішування протягом чотирьох годин додають 5мл толуолу й розчинник видаляють у вакуумі. Хроматографія за допомогою градієнта від 10% MeOH/CH₂Cl₂ до 0,5%-1% NH₄OH/9,5-9% MeOH/90% CH₂Cl₂ приводить до одержання 55мг білого твердого продукту, вихід 62%.

Загальна методика 55



2-(4-Бром-2-метоксифенокси)етанол (8a): Карбонат калію (1,4г, 10ммоль) додають до розчину етиленкарбонату (1,8г, 20ммоль) і 4-бром-2-метоксифенолу (1,05г, 5ммоль) в 5мл толуолу в

інертній атмосфері. Реакційну суміш нагрівають при 115°C протягом 12 годин. До реакційної суміші при перемішуванні додають воду (50мл) і етилацетат (2×100мл). Органічні шари об'єднують, сушать,

фільтрують і випарюють із одержанням жовтого масляного залишку. Залишок очищають флеш-хроматографією (елююючи 40→45% EtOAc у гексані) з одержанням сполуки 8a у вигляді світлого коричнево-жовтого масла (1г, 4,13ммоль; вихід 82,6%); МС (APCI) (M+H)⁺ 246.

¹H-ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ м. ч. 2,83 (т, J=6,3Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,89-4,01 (м, 2H), 4,03-4,13 (м, 2H), 6,78 (д, 1=8,3Гц, 1H), 6,99 (д, 1H), 7,02 (д, 1H).

4-Бром-1-(2-хлоретокси)-2-метоксибензол (8b): Тіонілхлорид (0,3мл) додають до розчину сполуки 1 в 1мл піридину на льодяній бані. Реакційну суміш перемішують на льодяній бані протягом 10 хвилин, потім нагрівають до 100°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури й нейтралізують розбавленою HCl (1M). Додають CH₂Cl₂ (2×100мл) для екстрагування водного розчину. Об'єднані органічні шари сушать над Na₂SO₄, потім концентрують у вакуумі. Залишок очищають флеш-хроматографією (елююючи 10→15% EtOAc у гексані) з одержанням сполуки 8b у вигляді безбарвного масла (485мг; 1,84ммоль; вихід 50,3%); МС (APCI) (M+H)⁺ 264.

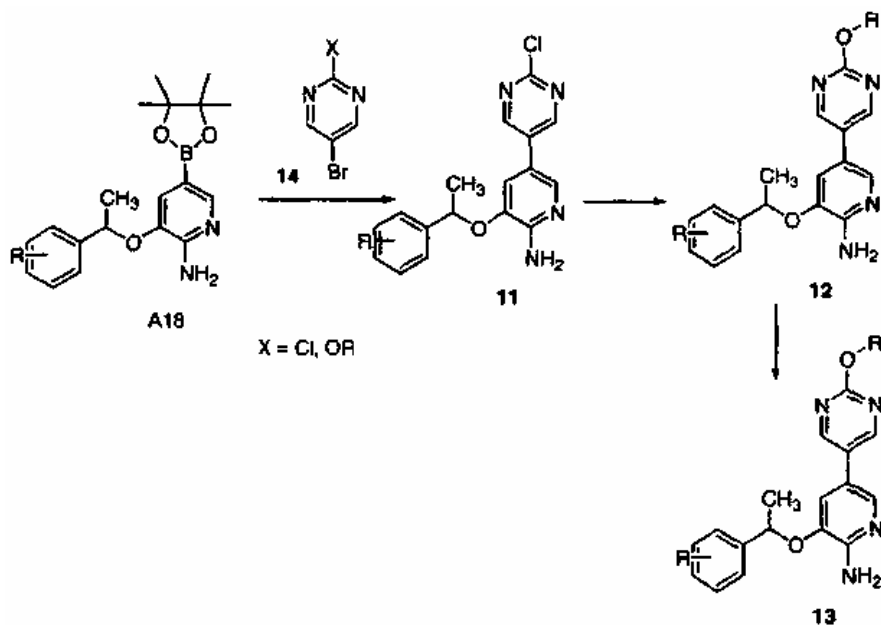
¹H-ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ м. ч. 3,81 (т, J=6,2Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 4,23 (т, J=6,2Гц, 2H), 6,78 (д, J=8,6Гц, 1H).

Сполука 9: Сполуки формули 9 можуть бути утворені за допомогою наступної зразкової методики: сполуку A18 (1,3 молярного еквівалента) додають до розчину арилгалогеніду (0,51ммоль) в

7мл DME. Суміш кілька разів продувають азотом, а потім додають дихлорбіс(трифенілфосфіно)паладій (II) (0,05 молярного еквівалента). Карбонат натрію (3 молярних еквіваленти) в 1,5мл H₂O додають до реакційної суміші й одержаний розчин нагрівають до 85°C протягом 12 годин. До реакційної суміші додають воду (20мл) для гасіння реакції. Потім додають EtOAc (50мл×2) для екстрагування водного розчину. Шар EtOAc сушать над Na₂SO₄. Na₂SO₄ відфільтровують і фільтрат випарюють із одержанням темно-коричневого масляного залишку. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (елююючи CH₃OH, CH₂Cl₂, EtOAc і гексаном) з одержанням бажаного продукту, сполуки 9.

Сполука 10: Сполуки формули 10 можуть бути утворені за допомогою наступної зразкової методики: амін (7 молярних еквівалентів) додають до розчину сполуки 9 (0,17ммоль) в 3мл 2-метоксіетанолу. Одержаний розчин нагрівають до 85°C протягом 12 годин. До реакційної суміші додають воду (20мл) для гасіння реакції. Потім додають EtOAc (50мл × 2) для екстрагування водного розчину. Шар EtOAc сушать над Na₂SO₄. Na₂SO₄ відфільтровують і фільтрат випарюють із одержанням ясно-коричневого масляного залишку. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (елююючи CH₃OH, CH₂Cl₂, EtOAc і гексаном) з одержанням бажаного продукту, сполуки 10.

Загальна методика 56



Сполука 14: Сполуки формули 14 можуть бути утворені за допомогою наступної зразкової методики: Гексаметилдисилазид літію (1,2 молярного еквівалента; 1M у ТГФ) додають до розчину спирту (1ммоль) в 2мл ТГФ. Суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 30хв., а потім додають 5-бром-2-хлорпіримідин (1 молярний еквівалент). Одержаний розчин нагрівають до 75°C протягом 12 годин. До реакційної

суміші додають воду (20мл) для гасіння реакції. Потім додають EtOAc (50мл×2) для екстрагування водного розчину. Шар EtOAc сушать над Na₂SO₄. Na₂SO₄ відфільтровують і фільтрат випарюють із одержанням масляного залишку. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (елююючи EtOAc у гексані) з одержанням бажаного продукту, сполуки 14.

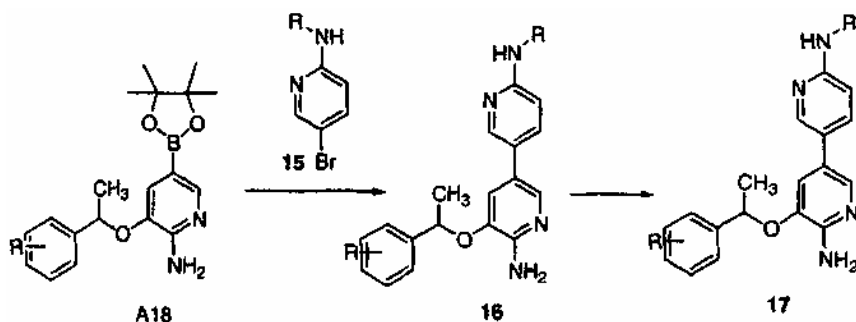
Сполука 11: Сполуку A18 (1,3 молярного еквівалента) додають до розчину 5-бром-2-хлорпіримідину або сполуки 14 (1 ммоль) в 24 мл DME. Суміш продувають азотом кілька разів, а потім додають дихлорбіс(трифенілфосфіно)паладій (II) (0,05 молярного еквівалента). До реакційної суміші додають карбонат натрію (3 молярних еквіваленти) в 3 мл H_2O і одержаний розчин нагрівають до $85^\circ C$ протягом 12 годин. До реакційної суміші додають воду (50 мл) для гасіння реакції. Потім додають EtOAc (100 мл×2) для екстрагування водного розчину. Шар EtOAc сушать над Na_2SO_4 . Na_2SO_4 відфільтровують і фільтрат випарюють із одержанням темно-коричневого масляного залишку. Залишок очищають флеш-хроматографією (елюючи 40(55% EtOAc у гексані) з одержанням сполуки 11.

Сполука 12: Амін (2 молярних еквіваленти) додають до розчину сполуки 11 в 3 мл н-бутанолу. Реакційну суміш опромінюють у мікрохвильовій

печі при $120^\circ C$ протягом 30 хв. Одержану суміш виливають у суміш H_2O і EtOAc (100 мл; об.:об.; 1:1). Органічний шар сушать, фільтрують і випарюють із одержанням ясно-коричневого масляного залишку. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (елюючи CH_3OH , CH_2Cl_2 , EtOAc і гексаном) з одержанням бажаного продукту, сполуки 12.

Сполука 13: Кислоту (16 молярних еквівалентів або менше) додають до сполуки 12 (0,14 ммоль) при кімнатній температурі. Одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі або нагрівають до $60^\circ C$ протягом 12 годин. Реакційну суміш випарюють і залишок очищають хроматографією на силікагелі (елюючи CH_3OH , EtOAc і CH_2Cl_2) з одержанням бажаного амідного продукту, сполуки 13, у вигляді твердої речовини від жовтуватого до білого кольору.

Загальна методика 57



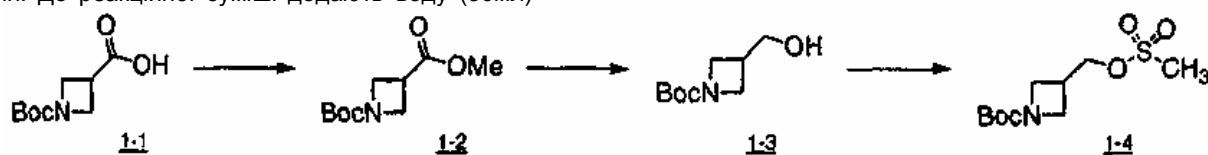
Сполука 15: Гідрид натрію (1,3 молярного еквівалента) і RX (1,1 молярного еквівалента) додають до розчину 2-аміно-5-бромпіримідину (0,84 ммоль) в 3 мл ДМФА. Реакційну суміш опромінюють у мікрохвильовій печі при $100^\circ C$ протягом 20 хв. Одержану суміш виливають у суміш H_2O і EtOAc (100 мл; об.:об.; 1:1). Органічний шар сушать, фільтрують і випарюють із одержанням ясно-коричневого масляного залишку. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (елюючи CH_3OH , CH_2Cl_2 , EtOAc і гексаном) з одержанням бажаного продукту, сполуки 15.

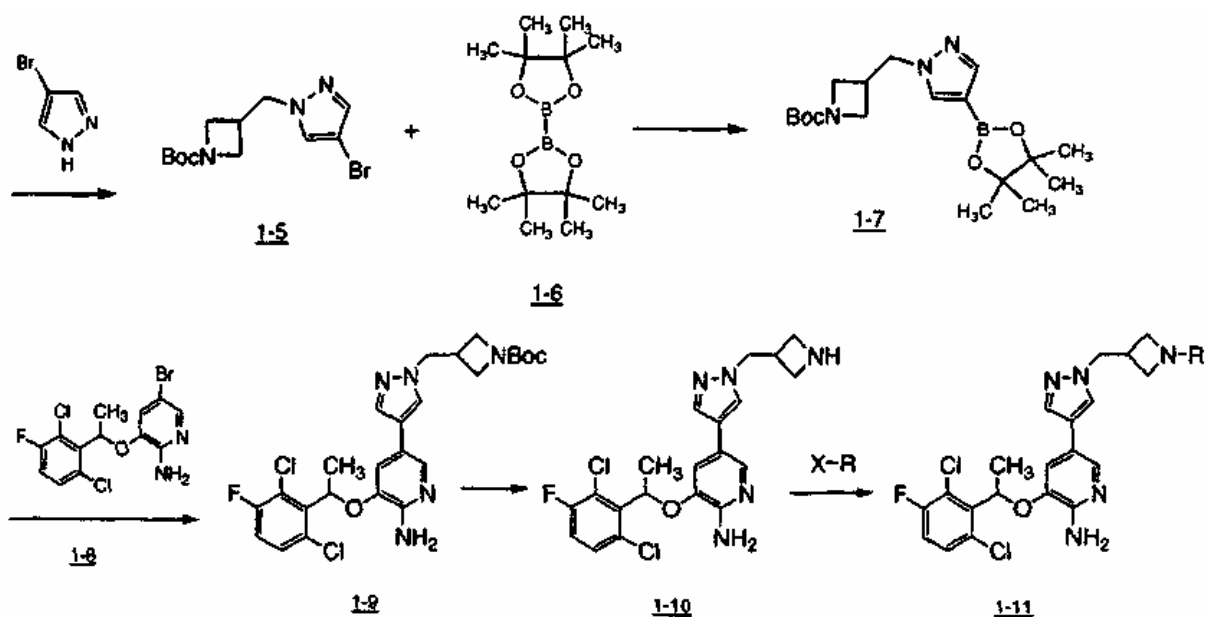
Сполука 16: Сполуку A18 (1,3 молярного еквівалента) додають до розчин сполуки 15 (0,25 ммоль) в 5 мл DME. Суміш кілька разів продувають азотом, а потім додають дихлорбіс(трифенілфосфіно)паладій(II) (0,05 молярного еквівалента). До реакційної суміші додають карбонат натрію (3 молярних еквіваленти) в 0,8 мл H_2O і одержаний розчин нагрівають до $85^\circ C$ протягом 12 годин. До реакційної суміші додають воду (50 мл)

для гасіння реакції. Потім додають EtOAc (100 мл×2) для екстрагування водного розчину. Шар EtOAc сушать над Na_2SO_4 . Na_2SO_4 відфільтровують і фільтрат випарюють із одержанням темно-коричневого масляного залишку. Залишок очищають флеш-хроматографією (елюючи CH_3OH , CH_2Cl_2 , EtOAc і гексаном) з одержанням бажаного продукту, сполуки 16.

Сполука 17: Кислоту (16 молярних еквівалентів або менше) додають до сполуки 16 (0,114 ммоль) при кімнатній температурі. Одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі або нагрівають до $60^\circ C$ протягом 12 годин. Реакційну суміш випарюють і залишок очищають хроматографією на силікагелі (елюючи CH_3OH , EtOAc і CH_2Cl_2) з одержанням бажаного амідного продукту, сполуки 17, у вигляді твердої речовини від жовтуватого до білого кольору.

Загальна методика 58





1-(Трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-карбонову кислоту (1-1) (AXL016917, 1000мг, 4,97ммоль) розчиняють у суміші MeOH (5мл)/толуол (20мл), а потім охолоджують до 0°C. Потім додають по краплях TMSCHNN (триметилсилілдіазометан) (7,45ммоль) протягом 15 хвилин, при цьому спостерігається деяке утворення пухирчиків. Розчин, спочатку прозорий, поступово стає жовтим. Розчин перемішують протягом 10 хвилин при 0°C, а потім нагрівають до кімнатної температури протягом 30 хвилин. Потім розчин концентрують і відкачують для видалення толуолу з одержанням 1,055г 1-трет-бутил 3-метилазетидин-1,3-дикарбоксилату (1-2), що використовується безпосередньо на наступній стадії без очищення (сирий вихід 99%).

1-Трет-бутил 3-метилазетидин-1,3-дикарбоксилат (1055мг, 4,90ммоль) розчиняють у ТГФ (17мл), а потім охолоджують до 0°C. Додають послідовно MeOH (0,397мл, 9,80ммоль) і LiBH₄ (14,7ммоль). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури протягом 3 годин. Потім додають 10% водний розчин тетрагідрату тартрату каліюнатрію (сіль Rochelle's) (30мл) і EtOAc (30мл) і розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Органічний шар відокремлюють, а потім сушать (Na₂SO₄) і концентрують із одержанням 674мг трет-бутил 3-(гідроксиметил)азетидин-1-карбоксилату (1-3) у вигляді сирого продукту (прозорого масла). Продукт використовується безпосередньо на наступній стадії без очищення.

Трет-бутил 3-(гідроксиметил)азетидин-1-карбоксилат (674мг, 3,60ммоль) розчиняють в CH₂Cl₂ (13мл, 0,25M), а потім послідовно додають Et₃N (1,0мл, 7,20ммоль), DMAP (44мг, 0,360ммоль) і метансульфонілхлорид (0,31мл, 3,96ммоль) при 0°C, при цьому додавання MsCl здійснюють повільно. Розчин нагрівають до кімнатної температури протягом 1 години. Через 15 годин додають насичений водний NaHCO₃ (50мл), а потім продукт екстрагують CH₂Cl₂ (2×50мл) і об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином солі

(50мл), сушать (Na₂SO₄), концентрують і очищують флеш-хроматографією (Biotage Horizon-10% EtOAc/гексан-100% EtOAc) з одержанням 962мг сполуки (1-4) у вигляді масла (кількісно).

NaH (95%, 96мг, 3,99ммоль) об'єднують у ДМФА (10мл) в атмосфері N₂ при кімнатній температурі. Потім додають 4-бромпіразол (533мг, 3,63ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі. Через 30 хвилин додають сполуку (1-4) і розчин нагрівають до 95°C. Через 2 години додають насичений водний NH₄Cl (50мл), а потім EtOAc (50мл). Органічний екстракт сушать (Na₂SO₄) і концентрують, а потім пропускають через тонкий шар силікагелю за допомогою 50% EtOAc/гексану, одержуючи 846мг сирого сполуки (1-5), що використовується безпосередньо на наступній стадії (сирий вихід 74%).

Сполуку (1-5) (846мг, 2,68ммоль), (1-6) (815мг, 3,21ммоль), [1,Г-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (108мг, 0,133ммоль) і KOAc (893мг, 9,10ммоль) об'єднують у ДМСО (10мл, продутий N₂ протягом 10 хвилин), а потім розчин нагрівають до 80°C. Через 16 годин розчин фільтрують через целіт, а потім додають H₂O (50мл) і EtOAc (50мл). Органічну фазу екстрагують і сушать (Na₂SO₄), концентрують, а потім пропускають через шар силікагелю за допомогою 50% EtOAc/гексану. Розчинник концентрують із одержанням 1,22г сирого сполуки (1-7), використовуваної безпосередньо на наступній стадії.

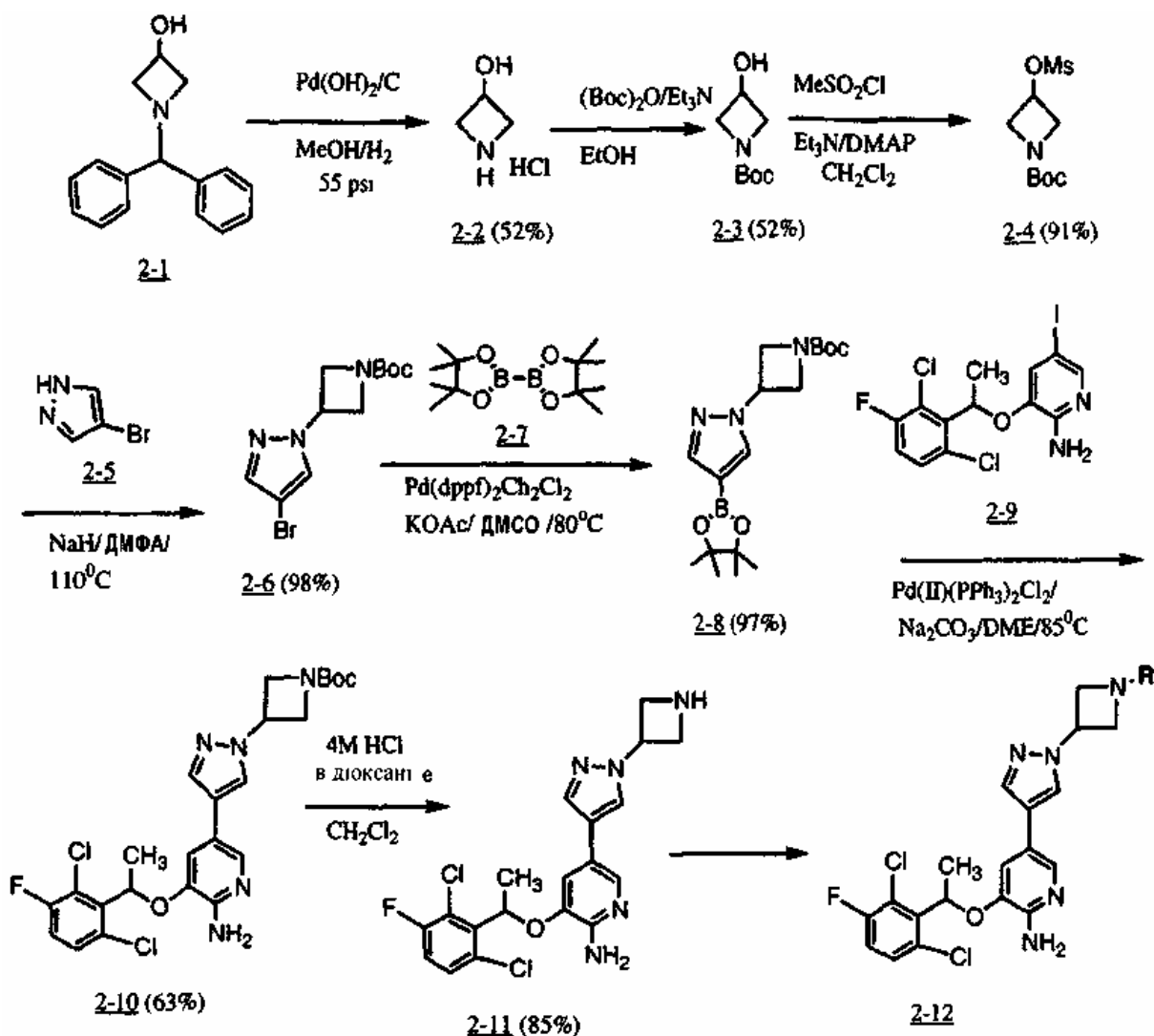
Складний ефір боронової кислоти (1-7) (4144мг, 11,4ммоль), сполуку (1-8) (2890мг, 7,60ммоль), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II) (534мг, 0,760ммоль), DME (40мл, дегазований протягом 30 хвилин N₂) і IN Na₂CO₃ (40мл, дегазований протягом 30 хвилин N₂) об'єднують і нагрівають до 80°C. Через 16 годин реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури й додають EtOAc (80мл). Розчин фільтрують через целіт, а потім додають воду (80мл). Органічний шар відо-

кремлюють, сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Продукт очищують флеш-хроматографією з одержанням 1486мг сполуки (1-9) у вигляді жовтуватого коричневого твердого продукту (36%).

1 грам іонообмінної смоли DOWEX 50WX2-400 одержують шляхом промивання її H_2O (500мл), $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$, 1:1, MeOH (5×250мл), CH_2Cl_2 (500мл) і гексаном (500мл). Потім DOWEX сушать у вакуумній печі при 40°C протягом 1 дня. Сполуку (1-9) розчиняють в MeOH, а потім додають DOWEX (588мг, 1,096ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім розчин фільтрують і смолу промивають MeOH (3×200мл), а промивальну рідину виливають. Потім смолу промивають 3,5M NH_3/MeOH і збирають. Потім розчин концентрують із одержанням 374мг сполуки (1-10) у вигляді твердої смоли (78%).

Для одержання сполук формули (1-11) можна додержуватися наступної зразкової методики. 1 Молярний еквівалент сполуки (1-10) розчиняють у DMFA або CH_2Cl_2 , а потім додають основу (3 молярних еквіваленти) і/або реагент сполучення (1,5 молярного еквівалента). До розчину додають X-R (1,1 молярного еквівалента), де X являє собою, наприклад, Cl, Br, I, OMs (металоорганіку), COCl , CO, COOH, етилен або карбонат, і R являє собою бажану групу, таку як показана тут у прикладах, або подібну групу. Одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин. Додають H_2O і EtOAc і органічну фазу екстрагують, сушать (Na_2SO_4) і концентрують. Сирий продукт можна очистити препаративною ВЕРХ або іншими способами, добре відомими в даній галузі, з одержанням продукту (1-11).

Загальна методика 59



3-Азетинол (2-2): Реакційну суміш HCl солі N-бензгідрілазетидин-3-олу (2,76г, 10,0ммоль) з гідроксидом паладію, 20% Pd (суха речовина) на C (400мг) в 50мл MeOH гідрують при 55фунт/кв.дюйм протягом 48 годин. Реакційну суміш фільтрують через шар целіту і добре проми-

вають MeOH. Фільтрат концентрують у вакуумі на водяній бані при кімнатній температурі. Залишок обробляють простим ефіром (3×30мл) і розчинник декантують. Твердий продукт сушать на повітрі з одержанням 571мг HCl солі сполуки (2-2) у вигляді білої твердої речовини (52% вихід)

¹H-ЯМР (400МГц, DMSO-D₆) δ м. ч. 3,33 (с, 1H), 3,63-3,80 (м, 2H), 3,93-4,09 (м, 2H), 4,40-4,58 (м, 1H), 6,18 (д, J=6,32Гц, 1H).

Трет-бутиловий ефір 3-гідроксіазетидин-1-карбонової кислоти (3-3). До холодного (баня при 0°C) перемішуваного розчину сполуки (2-2) (570мг, 5,20ммоль) в 10мл EtOH додають E13N (1,8мл, 13,0ммоль) і ди-трет-бутилдикарбонат (1,702г, 7,38ммоль). Одержану суміш у прозорому розчині перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі. Залишок розподіляють між EtOAc (200мл) і 0,5N розчином лимонної кислоти (30мл; насичений розчин солі (30мл)). Органічний шар сушать (Na₂SO₄), потім концентрують у вакуумі з одержанням 899мг сполуки (2-3) у вигляді прозорого масла (52%).

¹H-ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ м. ч. 1,42 (с, 9H), 3,78 (дд, J=9,47, 4,42Гц, 2H), 4,13 (дд, J=9,35, 6,57Гц, 2H), 4,49-4,63 (м, 1H).

Трет-бутиловий ефір 3-метансульфонілоксіазетидин-1-карбонової кислоти (2-4): До розчину сполуки (2-3) (466мг, 2,69ммоль) з Et₃N (0,75мл; 5,38ммоль) і 4-(диметиламіно)піридину (33мг, 0,269ммоль) в 10мл CH₂Cl₂ при 0°C додають метансульфонілхлорид (0,25мл 3,23ммоль). Одержану суміш у розчині коричневих кольорів перемішують при 0°C до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш гасять NaHCO₃, потім розподіляють між CH₂Cl₂ (200мл) і насиченим розчином NaHCO₃ (50мл). Органічний шар сушать (Na₂SO₄), потім фільтрують через тонкий шар силікагелю, елюють сумішшю гексан:EtOAc/1:1; фільтрат концентрують у вакуумі з одержанням 614мг сполуки (2-4) у вигляді жовтого масла (вихід 91%).

¹H-ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ м. ч. 1,43 (с, 9H), 3,05 (с, 3H), 4,08 (дд, J=10,36, 4,29Гц, 2H), 4,26 (дд, J=10,36, 6,82Гц, 2H), 5,11-5,26 (м, 1H).

1-(Трет-бутиловий ефір 3-азетидин-1-карбонової кислоти)-4-бромпіразол (2-6): 5мл пробірку для мікрохвильової печі завантажують сполукою (2-4) (304мг, 1,21ммоль); 4-бромпіразолом (2-5, 178мг, 1,21ммоль) і 60% NaN у мінеральному маслі (73мг, 1,82ммоль), з 2мл ДМФА. Одержану суміш нагрівають у мікрохвильовій печі при 110°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc (200мл) і насиченим розчином NaHCO₃ (2×50мл); насиченим розчином солі (50мл). Органічний шар сушать (Na₂SO₄), потім концентрують у вакуумі з одержанням 360мг сполуки (2-6) у вигляді жовтого масла (98%).

¹H-ЯМР (400МГц, DMSO-D₆) δ м. ч. 1,36-1,43 (м, 9H), 4,08 (с, 2H), 4,18-4,31 (м, 2H), 5,12-5,22 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 8,14 (с, 1H).

Трет-бутил 3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-діоксaborolan-2-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-карбоксилат (2-8): Реакційну суміш сполуки (2-6) (225мг, 0,74ммоль) і біс(пінаколят)дибору (2-7, 227мг, 0,89ммоль) з KOAc (247мг, 2,52ммоль) в 3мл DMSO продувають N₂ протягом 15 хвилин, потім додають PdCl₂(dppf)₂CH₂Cl₂ (30мг, 2,52ммоль). Одержану суміш перемішують при 80°C в атмосфері N₂ протягом ночі. Після її охолодження до кімнатної температури суміш фільтрують через шар целіту і ретельно промивають

EtOAc. Фільтрат екстрагують H₂O (2×50мл), насиченим розчином солі (50мл). Органічний шар сушать (Na₂SO₄), потім концентрують у вакуумі. Потім залишок фільтрують через шар силікагелю, елюють сумішшю гексан:EtOAc/3:2. Фільтрат концентрують у вакуумі з одержанням 250мг сполуки (2-8) у вигляді прозорого масла (вихід 97%).

¹H-ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ м. ч. 1,18-1,27 (м, 9H), 1,28-1,34 (м, 6H), 1,41-1,49 (м, 6H), 4,22-4,33 (м, 2H), 4,36 (т, J=8,59Гц, 2H), 4,98-5,13 (м, 1H), 7,83 (с, 2H).

Трет-бутил 3-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}-1H-піразол-1-іл)азетидин-1-карбоксилат (2-10): Реакційну суміш сполуки (2-8) (459мг; 1,31ммоль) і 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-йодпіридин-2-аміну (2-9) (374мг; 0,88ммоль) в 13мл диметилового ефіру етиленгліколю, безводного (DME), продувають N₂ протягом 15 хвилин, потім додають Pd(II)(PPh₃)₂Cl₂ (46мг, 0,07ммоль) і продовжують продувку N₂ протягом ще 15 хвилин. Інший 1,0N розчин Na₂CO₃ (3,9мл; 3,9ммоль) додають після продувки N₂ протягом 15 хвилин. Одержану суміш перемішують при 85°C в атмосфері N₂ протягом ночі. Реакційну суміш фільтрують через шар целіту і ретельно промивають MeOH. Фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок розподіляють між EtOAc (200мл) і насиченим розчином NaHCO₃ (2×50мл); насиченим розчином солі (50мл). Органічний шар сушать (Na₂SO₄), потім концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою системи Biotage (25M, 100% CH₂Cl₂; від 100% CH₂Cl₂ до 90% CH₂Cl₂ з 10% MeOH) для збирання бажаної фракції з одержанням 421мг сполуки (2-10) у вигляді густого масла коричневого кольору (вихід 92%).

¹H-ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ м. ч. 1,17-1,26 (м, 9H), 1,80-1,87 (м, 3H), 4,04-4,18 (м, 2H), 4,20-4,33 (м, 2H), 4,34-4,41 (м, 1H), 4,79 (с, 2H), 5,02 (д, J=7,58Гц, 1H), 7,04 (т, J=8,46Гц, 1H), 7,33-7,41 (м, 1H), 7,44-7,52 (м, 1H), 7,53-7,58 (м, 1H), 7,59-7,65 (м, 1H), 7,72-7,78 (м, 1H). PX/МС обчислено для C₂₄H₂₆Cl₂FN₅O₃ (M+H) 523, знайдено 523.

5-(1-Азетидин-3-іл-1H-піразол-4-іл)-3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-амін (2-11): Реакційну суміш сполуки (2-10) (421мг; 0,81ммоль) з 4,0M HCl у діоксані (2,0мл; 8,1ммоль) в 5мл CH₂Cl₂ перемішують при кімнатній температурі протягом 2,0 годин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі. Залишок обробляють EtOAc. Твердий продукт, що випав в осад, відфільтровують і ретельно промивають EtOAc, гексаном, потім сушать у вакуумі з одержанням 275мг сполуки (2-11) у вигляді твердої HCl солі пісочного кольору (вихід 81%).

¹H-ЯМР (400МГц, DMSO-D₆) δ м. ч. 1,79-1,89 (м, 3H), 3,56 (с, 1H), 4,35 (с, 4H), 5,40 (с, 1H), 6,23 (д, J=6,57Гц, 2H), 7,09 (с, 1H), 7,40-7,54 (м, 1H), 7,59 (дд, J=8,84, 5,05Гц, 1H), 7,73-7,83 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 9,20 (с, 1H). PX/МС обчислено для C₁₉H₁₈Cl₂FN₅O (M+H) 423, знайдено 423.

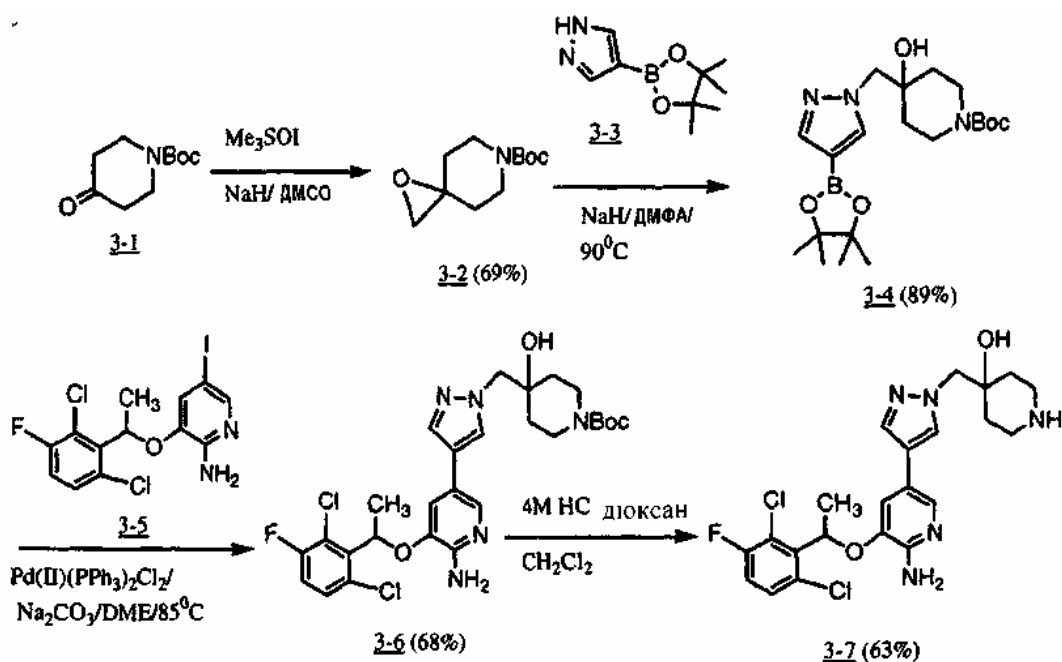
Сполуки формули 2-12 можуть бути одержані за допомогою наступної зразкової методики: До реакційної суміші сполуки (2-11) (1,0екв.) з Et₃N (2,0екв.) в 2,0мл ДМФА при кімнатній температурі додають алкілбромід (1,1екв.). Одержану суміш

перемішують в атмосфері N_2 при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc (200мл) і насиченим розчином $NaHCO_3$ (2×50мл); насиченим розчином солі (50мл). Органічний шар сушать (Na_2SO_4), потім концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою системи Dionex (від 5% до 95% MeCN:H₂O з буфером 0,1% HOAc) для збирання бажаної фракції з одержанням сполуки (2-12).

Альтернативно, сполуки формули 2-12 можуть бути одержані за допомогою наступної зразкової методики: До реакційного розчину алкіламіну (1,0екв.) з iPr_2Et (діізопропілетиламін) (3,0екв.) в

2,0мл ДМФА додають HATU (1,5екв.). Після перемішування протягом 30 хвилин додають сполуку (2-11) (1,0екв.). Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc (200мл) і насиченим розчином $NaHCO_3$ (2×50мл), і насиченим розчином солі (50мл). Органічний шар сушать (Na_2SO_4) і концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою системи Dionex (5%-95% MeCN:H₂O з 0,1% HOAc) для збирання бажаного продукту з одержанням сполуки (2-12).

Загальна методика 60:



Трет-бутил 1-окса-6-азаспіро[2.5]октан-6-карбоксилат (3-2): Розчин металіду диметилсульфоксонію одержують в атмосфері N_2 з 60% дисперсії NaH у мінеральному маслі (440мг; 11,0ммоль) і йодиду триметилсульфоксонію (2,421г; 11,0ммоль) в 5мл безводного ДМСО. Інший розчин 1-Вос-4-оксо-1-піперидинкарбоксилату (3-1, 1,993г; 10,0ммоль) в 5мл ДМСО додають по краплях. Одержану суміш перемішують при 55°C протягом 6 годин. Охолоджену реакційну суміш виливають в H_2O з льодом і екстрагують EtOAc (2×200мл). Об'єднані органічні шари промивають H_2O (50мл), насиченим розчином солі (50мл), а потім сушать (Na_2SO_4), потім концентрують у вакуумі з одержанням 1,4791г сполуки (3-2) у вигляді жовтого масла (69% вихід).

1H -ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ м. ч. 1,37-1,52 (м, 11H), 1,71-1,84 (м, 2H), 2,63-2,72 (м, 2H), 3,35-3,49 (м, 2H), 3,62-3,78 (м, 2H).

Трет-бутил 4-гідрокси-4-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл]метил]піперидин-1-карбоксилат (3-4): Реакційну суміш сполуки (3-2) (214мг; 1,0ммоль) і 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (3-3, 194мг; 1,0ммоль) з 60% дисперсією NaH в мінеральному маслі (60мг, 1,5ммоль) в 3мл

ДМФА перемішують при 90°C протягом 3 годин. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc (200мл) і насиченим розчином $NaHCO_3$ (50мл) і насиченим розчином солі (50мл). Органічний шар сушать (Na_2SO_4) і концентрують у вакуумі з одержанням 361мг сполуки (3-4) у вигляді жовтого густого масла (вихід 89%).

1H -ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ м. ч. 1,21-1,34 (м, 12H), 1,39-1,50 (м, 9H), 1,56-1,78 (м, 4H), 3,14 (с, 2H), 3,72-3,91 (м, $J=32,34$ Гц, 2H), 4,05 (с, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 8,00 (с, 1H). РХ/МС обчислено для $C_{20}H_{34}BN_3O_5$ (M+H) 408, знайдено 408, чистота за ВЕРХ 85%.

Трет-бутил 4-[[4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}-1H-піразол-1-іл]метил]-4-гідроксіпіперидин-1-карбоксилат (3-6): Реакційну суміш сполуки (3-4) (361мг; 0,89ммоль) і 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-йодпіридин-2-аміну (3-5) (378мг; 0,89ммоль) в 9,0мл диметилового ефіру етиленгліколю, безводного (DME), продувають N_2 протягом 15 хвилин, потім додають $Pd(II)(PPh_3)_2Cl_2$ (32мг, 0,05ммоль) і продовжують продувку N_2 протягом ще 15 хвилин. Інший 1,0N розчин Na_2CO_3 (3,9мл; 3,9ммоль) додають після продувки N_2 протягом 15 хвилин. Одержану суміш перемішують при 85°C в атмос-

фері N_2 протягом ночі. Реакційну суміш фільтрують через тонкий шар целюліти і ретельно промивають MeOH. Фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок розподіляють між EtOAc (200мл) і насиченим розчином $NaHCO_3$ (2×50мл); насиченим розчином солі (50мл). Органічний шар сушать (Na_2SO_4), потім концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою системи Dionex (25%-95% MeCN:H₂O з 0,1% буфером HOAc) для збирання бажаної фракції з одержанням 147мг сполуки (3-6) у вигляді білого твердого продукту (вихід 28%).

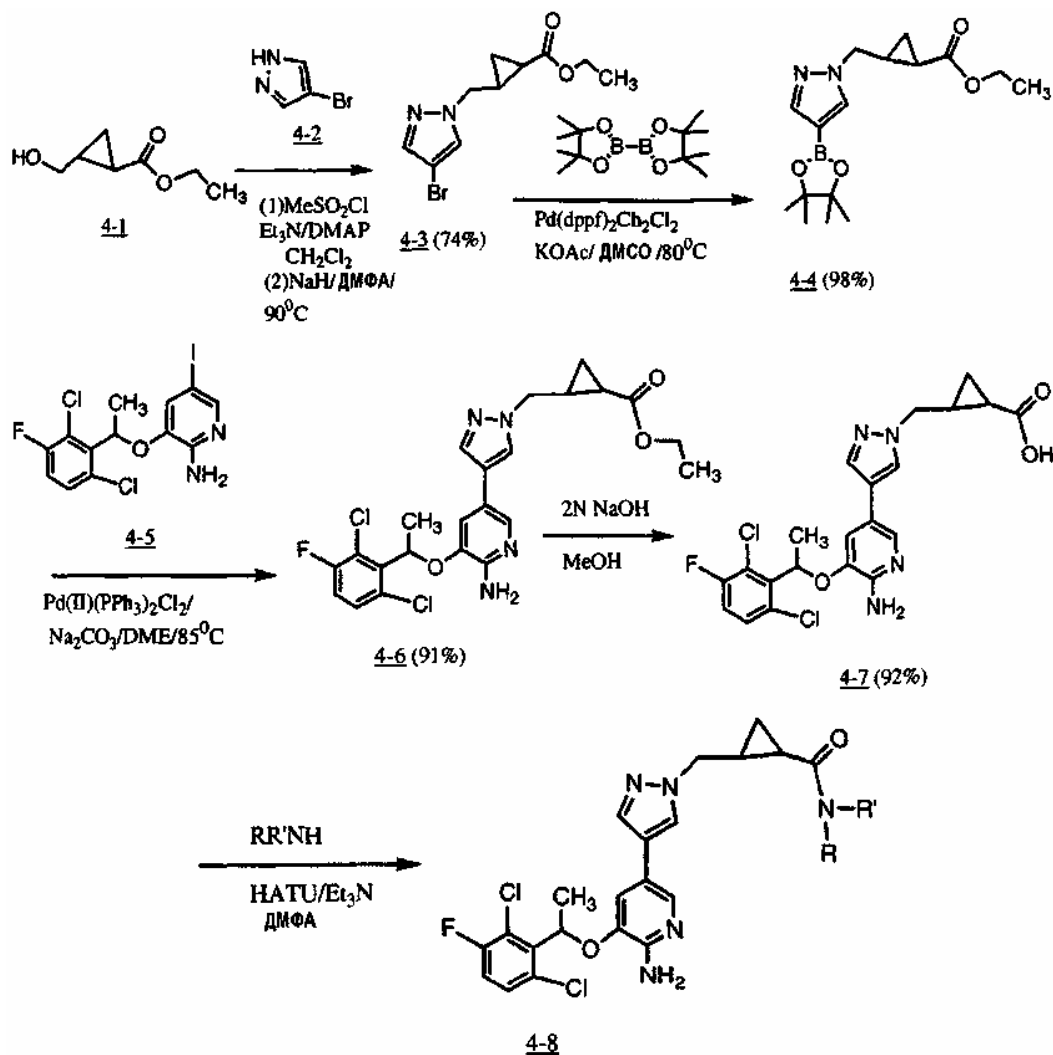
1H -ЯМР (400МГц, DMSO- D_6) δ м. ч. 1,34-1,39 (м, 9H), 1,70-1,77 (м, 2H), 1,79 (д, J=6,57Гц, 3H), 3,06 (д, J=12,63Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 4,03 (с, 2H), 4,79 (с, 1H), 5,66 (с, 2H), 6,08 (д, J=6,82Гц, 1H), 6,86 (д, J=1,52Гц, 1H), 7,44 (т, J=8,72Гц, 1H), 7,51-7,58 (м, 2H), 7,58-7,65 (м, 2H), 7,73 (д, J=1,52Гц, 1H), 7,78 (с, 1H). РХ/МС обчислено для $C_{27}H_{32}Cl_2FN_5O_4$ (M+H) 581, знайдено 581, чистота за ВЕРХ 87%

4-[(4-{6-Аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}-1H-піразол-1-

іл)метил]піперидин-4-ол (3-7): Реакційну суміш сполуки (3-6) (145мг; 0,25ммоль) з 4,0М HCl у діоксані (2,0мл; 8,1ммоль) в 5мл CH_2Cl_2 перемішують при кімнатній температурі протягом 2,0 годин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою системи Dionex (від 5% до 95% MeCN:H₂O з 0,1% буфером HOAc) для збирання бажаної фракції з одержанням 76мг сполуки (3-7) у вигляді жовтого густого масла (63% вихід).

1H -ЯМР (400МГц, DMSO- D_6) δ м. ч. 1,41-1,55 (м, 2H), 1,59-1,71 (м, 2H), 1,81 (д, J=6,57Гц, 3H), 2,88-3,00 (м, 2H), 3,02-3,14 (м, 2H), 4,08 (с, 2H), 5,17 (с, 2H), 6,14-6,27 (м, J=6,57Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,40-7,49 (м, J=8,72, 8,72Гц, 1H), 7,51-7,60 (м, J=9,09, 4,80Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,81 (с, 1H). РХ/МС обчислено для $C_{22}H_{24}Cl_2FN_5O_2$ (M+H) 481, знайдено 481. Чистота за ВЕРХ 98%. Анал. ($C_{22}H_{24}Cl_2FN_5O_2 \times 2,2HOAc \times 2,3H_2O$) C, H, N.

Загальна методика 61:



Етил 2-[(4-бром-1H-піразол-1-іл)метил]циклопропанкарбоксилат (4-3): До реакційного розчину етил 2-

(гідроксиметил)циклопропанкарбоксилату (4-1) (577мг; 4,0ммоль) з Et_3N (1,1мл; 8,0ммоль) і DMAP (49мг; 0,4ммоль) в 12мл CH_2Cl_2 при $0^\circ C$ додають

метансульфонілхлорид (0,4мл; 4,8ммоль). Одержану суміш суспензії коричневого кольору перемішують при 0°C до кімнатної температури в атмосфері N_2 протягом ночі. Реакційну суміш гасять $NaHCO_3$, потім розподіляють між CH_2Cl_2 (200мл) і насиченим розчином $NaHCO_3$ (50мл); насиченим розчином солі (50мл). Органічний шар сушать (Na_2SO_4), потім фільтрують через тонкий шар силікагелю, елюють сумішшю гексан:EtOAc/1:1. Фільтрат концентрують у вакуумі з одержанням 880мг етил

2-[[[(метилсульфоніл)окси]метил]циклопропанкарбоксилату у вигляді жовтого масла (вихід 99%).

1H -ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ м. ч. 0,91-1,02 (м, 1H), 1,26 (кв, J=6,99Гц, 3H), 1,29-1,36 (м, 1H), 1,63-1,74 (м, 1H), 1,79-1,92 (м, 1H), 3,02 (с, 3H), 3,99-4,24 (м, 4H).

Готують реакційну суміш етил 2-[[[(метилсульфоніл)окси]метил]циклопропанкарбоксилату (880мг; 4,0ммоль), 4-бромпіразолу (4-2, 588мг, 4,0ммоль) і 60% NaH у мінеральному маслі (240мг, 6,0ммоль) з 3,0мл ДМФА. Одержану суміш перемішують при 90°C в атмосфері N_2 протягом чотирьох годин. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc (200мл) і насиченим розчином $NaHCO_3$ (2x50мл); насиченим розчином солі (50мл). Органічний шар сушать (Na_2SO_4), потім концентрують у вакуумі з одержанням 812мг сполуки (4-3) у вигляді жовтого масла (74%).

1H -ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ м. ч. 0,85 (дд, J=7,96, 3,16Гц, 1H), 0,88-0,98 (м, 1H), 1,18-1,29 (м, 3H), 1,56-1,71 (м, 1H), 1,79-1,94 (м, 1H), 3,96-4,08 (м, 2H), 4,07-4,17 (м, 2H), 7,45 (д, J=3,79Гц, 2H). PX/MC обчислено для $C_{10}H_{13}BrN_2O_2$ (M+H) 274, знайдено 274. Чистота за ВЕРХ 95%.

Етил 2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-діоксобооролан-2-іл)-1H-піразол-1-іл]метил]циклопропанкарбоксилат (4-4): Реакційну суміш сполуки (4-3) (812мг, 2,97ммоль) і біс(пінаколят)дибору (906мг, 3,57ммоль) з KOAc (991мг, 10,10ммоль) в 10,0мл ДМСО продувають N_2 протягом 15 хвилин, потім додають $PdCl_2(dppf)_2CH_2Cl_2$ (122мг, 0,15ммоль). Одержану суміш перемішують при 80°C в атмосфері N_2 протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрують через тонкий шар целіту і ретельно промивають EtOAc. Фільтрат екстрагують H_2O (2x50мл), насиченим розчином солі (50мл). Органічний шар сушать (Na_2SO_4), потім концентрують у вакуумі. Потім залишок фільтрують через тонкий шар силікагелю й елюють сумішшю гексан:EtOAc/3:1. Фільтрат концентрують у вакуумі з одержанням 945мг сполуки (4-4) у вигляді жовтого масла (вихід 98%).

1H -ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ м. ч. 0,85 (дц, J=7,83, 3,03Гц, 1H), 0,90-0,96 (м, 1H), 1,20-1,24 (м, 3H), 1,29-1,34 (м, 12H), 1,62-1,71 (м, 1H), 1,84-1,97 (м, 1H), 3,96-4,07 (м, 1H), 4,06-4,14 (м, 2H), 4,15-4,23 (м, J=14,27, 6,44Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,77 (с, 1H).

Етил 2-[[4-(6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл)-1H-піразол-1-іл]метил]циклопропанкарбоксилат (4-6): Реакційну

суміш сполуки (4-4) (643мг; 2,01ммоль) і 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-йодпіридин-2-аміну (4-5) (572мг; 1,34ммоль) в 20,0мл диметилового ефіру етиленгліколю, безводного (DME), продувають N_2 протягом 15 хвилин, потім додають $Pd(II)(PPh_3)_2Cl_2$ (71мг, 0,1ммоль) і продовжують продувку N_2 протягом інших 15 хвилин. Інший 1,0N розчин Na_2CO_3 (6,0мл; 6,0ммоль) додають після продувки N_2 протягом 15 хвилин. Одержану суміш перемішують при 85°C в атмосфері N_2 протягом ночі. Реакційну суміш фільтрують через тонкий шар целіту і ретельно промивають MeOH. Фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок розподіляють між EtOAc (200мл) і насиченим розчином $NaHCO_3$ (2x50мл); насиченим розчином солі (50мл). Органічний шар сушать (Na_2SO_4), потім концентрують у вакуумі. Залишок очищають за допомогою системи Biotage (25M CH_2Cl_2 100%; від CH_2Cl_2 100% до 90% CH_2Cl_2 :10% MeOH) для збирання бажаної фракції з одержанням 600мг сполуки (4-6) у вигляді густого масла коричневого кольору (вихід 91%).

1H -ЯМР (400МГц, ДМСО- D_6) δ м. ч. 0,96-1,10 (м, 2H), 1,15 (т, J=7,07Гц, 2H), 1,74 (с, 3H), 1,79 (д, J=6,57Гц, 3H), 3,95-4,14 (м, 4H), 5,66 (с, 2H), 6,08 (д, J=6,57Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 7,43 (т, J=8,72Гц, 1H), 7,49-7,62 (м, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,88 (с, 1H). PX/MC обчислено для $C_{23}H_{23}Cl_2FN_4O_3$ (M+H) 494, знайдено 494. Чистота за ВЕРХ 95%.

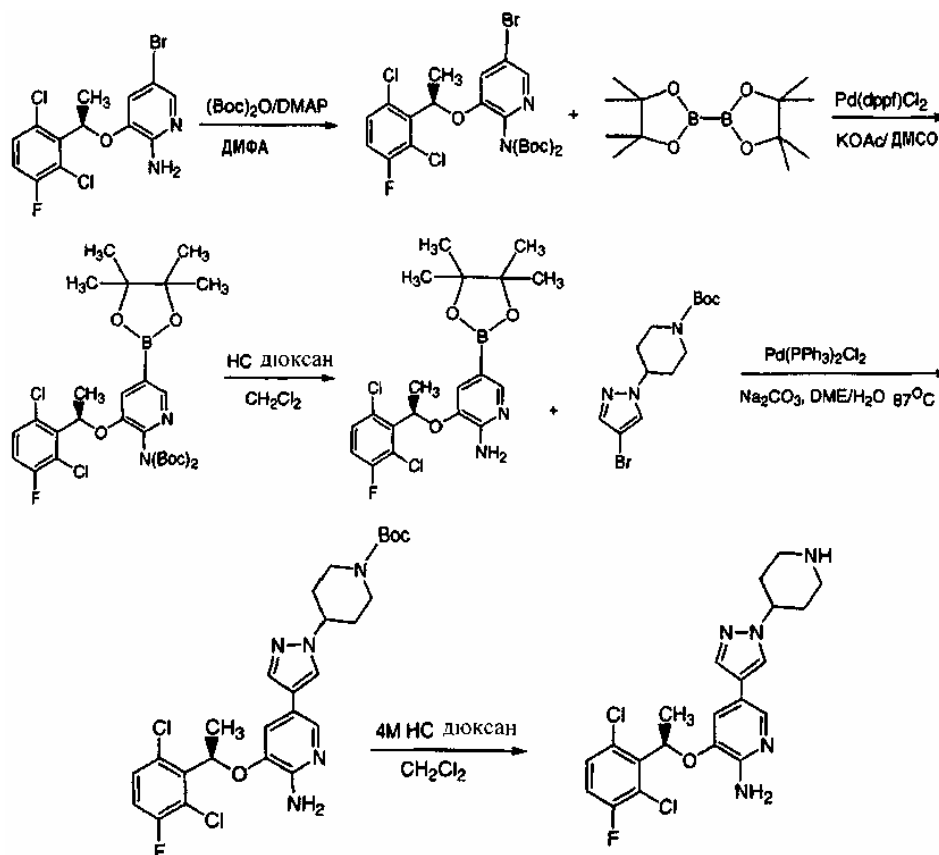
2-[[4-(6-Аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл)-1H-піразол-1-іл]метил]циклопропанкарбонова кислота (4-7): До реакційного розчину сполуки (4-6) (377мг, 0,76ммоль) в 5,0мл MeOH при кімнатній температурі в атмосфері N_2 додають інший розчин 2,0N NaOH (2) (1,5мл, 3,04ммоль). Одержану суміш перемішують при 80°C протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі для видалення більшої частини MeOH і підкисляють 2M HCl до pH4,0. Суміш екстрагують CH_2Cl_2 (2x200мл); органічні шари промивають насиченим розчином солі (50мл) і сушать (Na_2SO_4) і концентрують у вакуумі з одержанням 324мг сполуки (4-7) у вигляді жовтого твердого продукту, (вихід 92%).

1H -ЯМР (400МГц, ДМСО- D_6) δ м. ч. 0,92-1,04 (м, 2H), 1,57-1,72 (м, 2H), 1,76-1,90 (м, 3H), 3,98-4,18 (м, 2H), 6,46 (с, 2H), 6,89-7,02 (м, 1H), 7,29-7,52 (м, 2H), 7,52-7,63 (м, 2H), 7,73 (д, J=1,52Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 12,19 (с, 1H). PX/MC обчислено для $C_{21}H_{19}Cl_2FN_4O_3$ (M-H) 463, знайдено 463. Чистота за ВЕРХ 87%.

2-[[4-(6-Аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл)-1H-піразол-1-іл]метил]-N-метилциклопропанкарбоксамід (4-8) (R=Me, R'=H): До реакційного розчину (4-7) (1,0екв.) з iPr_2Et (2,0екв.) в 1,0мл ДМФА додають HATU (1,5екв.). Після перемішування протягом 30 хвилин додають алкіламін (1,1екв.). Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc (200мл) і насиченим розчином $NaHCO_3$ (2x50мл) і насиченим розчином солі (50мл). Органічний шар сушать (Na_2SO_4) і концентрують у вакуумі. Зразок перетворюють на вільну основу за допомогою розподілу між EtOAc (200мл) і насиче-

ним розчином NaHCO_3 (50мл) і насиченим розчином солі (50мл). Органічний шар сушать (Na_2SO_4) і

концентрують у вакуумі. Залишок обробляють 1,0мл H_2O і ліофілізують, одержуючи сполуку (4-8). Загальна методика 62:



До розчину 5-бром-3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламіну (12,83г, 33,76ммоль) у безводному ДМФА (100мл) додають ди-трет-бутилдикарбонат (21,25г, 97,35ммоль) і 4-диметиламінопіридин (0,793г, 6,49ммоль). Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин в атмосфері азоту. До суміші додають насичений розчин NaHCO_3 (300мл) і екстрагують EtOAc (3×250мл). Об'єднані екстракти промивають водою (5×100мл), насиченим NaHCO_3 і насиченим розчином солі, потім сушать над Na_2SO_4 . Після фільтрування, випарювання й сушіння у високому вакуумі одержують ди-бос-захищений 5-бром-3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламін у вигляді твердої сіро-білої піни (19,59г, 100% вихід).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400МГц) δ 8,18 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,59 (дд, 1H), 7,48 (т, 1H), 6,25 (кв, 1H), 1,75 (д, 3H), 1,39 (с, 9H), 1,19 (с, 9H).

До розчину ди-бос-захищеного 5-бром-3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламіну (19,58г, 33,76ммоль) у DMSO (68мл) додають ацетат калію (11,26г, 114,78ммоль) і біс(пінаколято)дибор (10,29г, 40,51ммоль). Суміш дегазують і продувають азотом три рази, потім додають $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1,38г, 1,69ммоль). Реакційну суміш дегазують і продувають азотом три рази, а потім перемішують при 80°C на масляній бані в атмосфері азоту протягом 12 годин. Реа-

кційну суміш охолоджують до температури навколишнього середовища, розбавляють етилацетатом (100мл) і фільтрують через тонкий шар целіту, який промивають етилацетатом. Об'єднаний етилацетатний розчин (700мл) промивають водою (5×100мл), насиченим розчином солі (100мл) і сушать над Na_2SO_4 . Після фільтрування й концентрування залишок очищують на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю EtOAc /гексан (0%-50%), з одержанням ди-бос-захищеного 3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламіну у вигляді твердої піни (20,59г, вихід 97%).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400МГц) δ 8,20 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,63 (дд, 1H), 7,47 (т, 1H), 6,20 (кв, 1H), 1,73 (д, 3H), 1,50-1,13 (м, 30H).

До розчину ди-бос-захищеного 3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламіну (20,34г, 32,42ммоль) в CH_2Cl_2 (80мл) додають розчин сухий HCl у діоксані (4N, 40,5мл, 162ммоль). Реакційний розчин перемішують при 40°C на масляній бані в атмосфері азоту протягом 12 годин. Реакційну суміш охолоджують до температури навколишнього середовища, розбавляють EtOAc (400мл), потім промивають обережно, але швидко, насиченим NaHCO_3 доти, поки водний шар не стане основним ($\text{pH} > 8$). Органічний шар промивають насиченим розчином солі й сушать

над Na_2SO_4 . Після фільтрування, випарювання й сушіння у високому вакуумі одержують 3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламін у вигляді твердої піни сіро-білого кольору (13,48г, вихід 97%).

^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 400МГц) δ 8,01 (д, 1H), 7,27 (дд, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,03 (т, 1H), 6,12 (кв, 1H), 5,08 (уш.с, 2H), 1,81 (д, 3H), 1,30 (с, 6H), 1,28 (с, 6H).

До перемішаного розчину 3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламіну (4,2711г, 10,0ммоль) і трет-бутилового ефіру 4-(4-бромпіразол-1-іл)піперидин-1-карбонової кислоти (див. методику 11) (3,9628г, 12,0ммоль) в DME (40мл) додають розчин Na_2CO_3 (3,1787г, 30,0ммоль) у воді (10мл). Розчин дегазують і три рази продувають азотом. До розчину додають $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (351мг, 0,50ммоль). Реакційний розчин дегазують і знову три рази продувають азотом. Реакційний розчин перемішують при 87°C на масляній бані протягом приблизно 16 годин (або доти, поки не витратиться пінаконовий ефір боронової кислоти), охолоджують до температури навколишнього середовища й розбавляють EtOAc (200мл). Реакційну суміш фільтрують через тонкий шар целіту й промивають EtOAc. Розчин EtOAc промивають насиченим розчином солі, сушать над Na_2SO_4 , і концентрують. Сирий продукт очищають на колонці із силікагелем, елюючи за допомогою

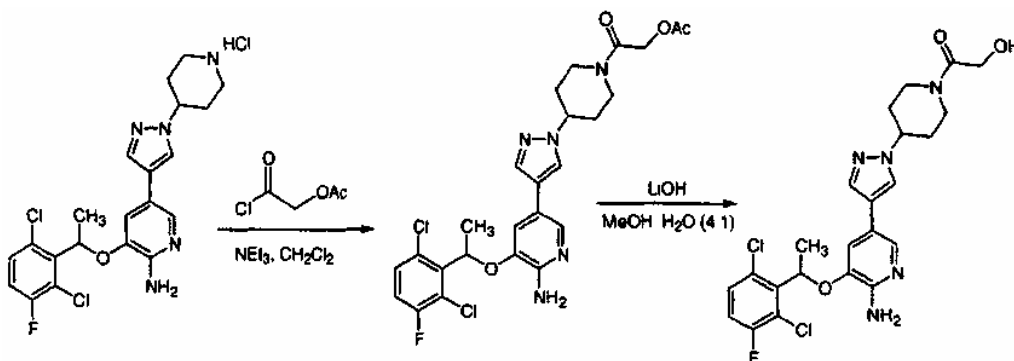
системи EtOAc/гексан (від 0% EtOAc до 100% EtOAc), з одержанням трет-бутилового ефіру 4-(4-{6-аміно-5-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-карбонової кислоти (3,4167г, вихід 65%, чистота ~95%) з R_f 0,15 (50% EtOAc/гексан). МС m/e 550 ($M+1$)⁺.

До розчину трет-бутилового ефіру 4-(4-{6-аміно-5-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-карбонової кислоти

(566,7мг, 1,03ммоль) у метанолі (5мл) або дихлорметані (30мл) додають 4N HCl/діоксан (15мл). Розчин перемішують приблизно 1 годину або доти, поки зняття захисту не буде завершено. Розчинники випарюють і залишок розчиняють у метанолі й очищають препаративною ВЕРХ на колонці зі оберненою фазою C-18, елюючи лінійним градієнтом від 5% до 30% суміші ацетонітрил/вода з 0,1% оцтової кислоти. Після ліофілізації одержують ацетат 3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламіну у вигляді білого твердого продукту (410мг, вихід 78%, чистота за ВЕРХ 100%, 96,4% ee).

^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 400МГц) δ 7,84 (с, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,50 (дд, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,37 (т, 1H), 6,83 (д, 1H), 6,02 (кв, 1H), 5,57 (уш.с, 2H), 4,09 (м, 1H), 2,98 (м, 2H), 2,53 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,82 (с, 3H), 1,73 (д, 3H), 1,70 (м, 2H). МС m/e 450 ($M+1$)⁺.

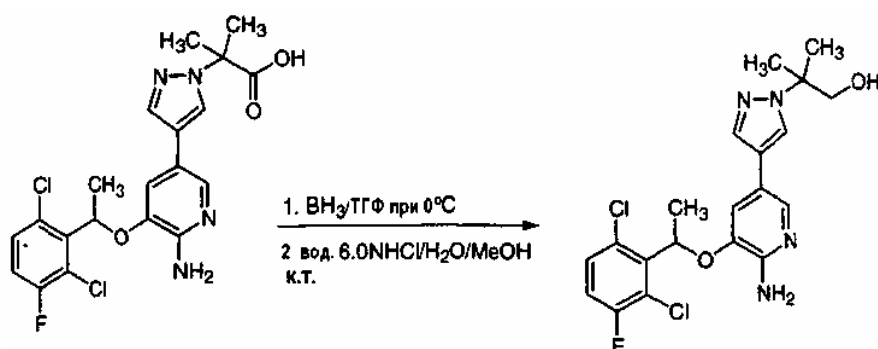
Загальна методика 63:



До суспензії 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламіну у вигляді солі HCl (методика 6) (150мг, 0,288ммоль) в CH_2Cl_2 (2мл) додають NEt_3 (0,121мл, 0,863ммоль) і перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджують до 0°C і додають хлоркарбонілметилловий ефір оцтової кислоти й перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакцію відслідковують за РХ-МС і після завершення перетворення на бажаний продукт додають воду (2мл). Реакційну суміш екстрагують EtOAc (4×10мл), сушать над Na_2SO_4 і концентрують із одержанням кількісного виходу 2-[4-(4-{6-аміно-5-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-2-гідроксіетанолу оцтової кислоти (164мг, кількісно).

До розчину 2-[4-(4-{6-аміно-5-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-2-оксоетилового ефіру оцтової кислоти (164мг, 0,298ммоль) в MeOH (4мл) додають LiOH (7мг, 0,298ммоль), розчинений в 1мл води. Реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, при цьому РХ-МС показує завершення перетворення на 1-[4-(4-{6-аміно-5-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-2-гідроксіетанон. Продукт очищають препаративною ВЕРХ зі оберненою фазою C-18, елюючи сумішшю ацетонітрил/вода, що має 0,1% оцтову кислоту від 10% до 40%.

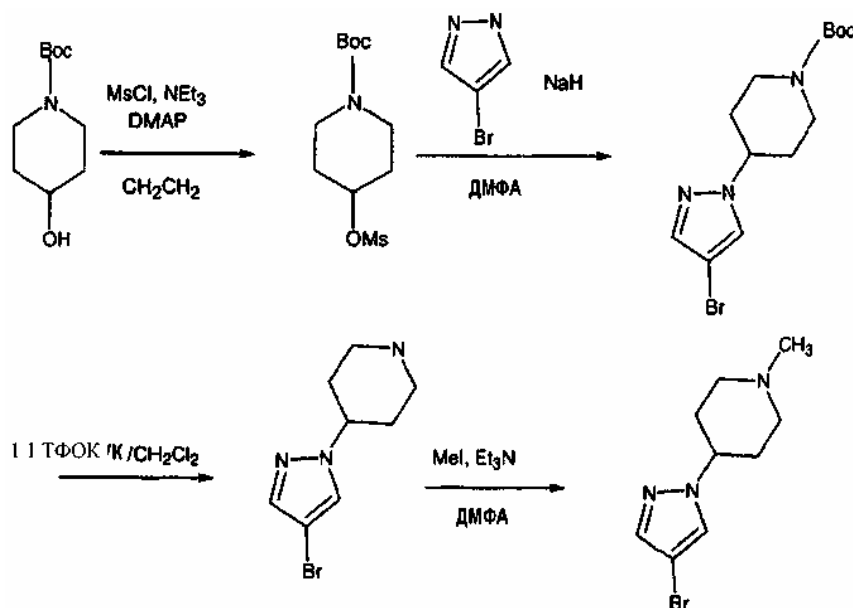
Загальна методика 64:



100мл колбу із брусом мішалки сушать у печі й охолоджують в атмосфері сухого азоту. Колба оснащена гумовою кришкою зі шприцом. Колбу занурюють у водяну баню з льодом в атмосфері азоту й уводять 1,6мл (1,6ммоль) 1,0М розчину борану в ТГФ. Потім уводять 2-(4-{5-аміно-6-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іл}піразол-1-іл)-2-метилпропіонову кислоту (методика 5) (0,1г, 0,221ммоль) у безводному ТГФ (1,0мл). Одержану суміш перемішують при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту протягом 5 годин і повільно додають 6N HCl (1,1мл), а потім уводять H₂O (1,1мл) і MeOH (7,4мл). Реакційну суміш перемішують безупинно протягом ночі. Більшу частину розчинника випа-

рюють у вакуумі, а потім 1N розчин NaOH використовують для доведення pH до 11. Додають воду й розчин екстрагують EtOAc (3×30мл) і сушать над Na₂SO₄. Після фільтрування й концентрування сирий продукт очищують обернено-фазовою препаративною ВЕРХ, елюючи сумішшю ацетонітрил/вода, що містить 0,1% оцтової кислоти від 10% до 60%. Після ліофілізації чистих фракцій одержують ацетат 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-2-метилпропан-1-олу у вигляді білого твердого продукту (21мг, вихід 22%).

Загальна методика 65:



До перемішаного розчину трет-бутилового ефіру 4-гідроксипіперидин-1-карбонової кислоти (7,94г, 39,45ммоль) в CH₂Cl₂ (100мл), охолоджену до 0°C, повільно додають NEt₃ (5,54мл, 39,45ммоль), а потім метансульфонілхлорид (3,06мл, 39,45ммоль) і DMAP (48мг, 0,39ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додають воду (30мл). Екстрагування CH₂Cl₂ (3×30мл), а потім сушіння (Na₂SO₄) і видалення розчинника у вакуумі дають трет-бутиловий ефір 4-

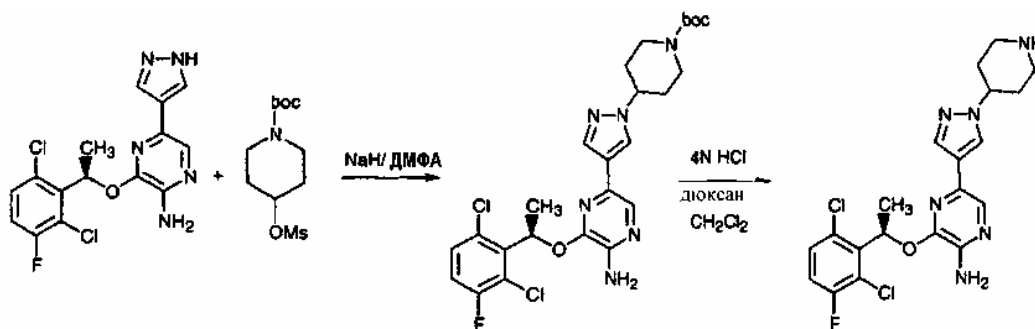
метансульфонілоксипіперидин-1-карбонової кислоти у вигляді білого твердого продукту (11,00г, вихід >99%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 4,89 (м, 1H), 3,69 (м, 2H), 3,31 (м, 2H), 3,04 (с, 3H), 1,95 (м, 2H), 1,83 (м, 2H), 1,46 (с, 9H).

До перемішаного розчину 4-бромпіразолу (10,44г, 71,03ммоль) у безводному ДМФА (96мл), охолоджену до 0°C, повільно додають NaH (60% у мінеральному маслі) (3,13г, 78,133ммоль). Розчин перемішують протягом 1 години при 0°C.

Додають повільно трет-бутиловий ефір 4-метансульфонілоксипіперидин-1-карбонової кислоти (19,82г, 71,03ммоль) і реакційну суміш нагрівають до 100°C протягом ночі або доти, поки ЯМР не покаже, що піразол витрачений. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури й додають воду (20мл) з наступним екстрагуванням EtOAc. Об'єднані екстракти промивають насиченим водним NaCl (4×20мл), сушать Na₂SO₄ і концентрують із одержанням трет-бутилового ефіру 4-(4-бромпіразол-1-іл)піперидин-1-карбонової кислоти у вигляді жовтого гарячого масла. Масло очищають із використанням хроматографії на силікагелі, елюючи від 10%EtOAc/гексану до 25%EtOAc/гексану, з одержанням трет-бутилового ефіру 4-(4-бромпіразол-1-іл)піперидин-1-карбонової кислоти у вигляді білого твердого продукту (10,55г, вихід 45%) з R_f=0,4 (25% EtOAc/гексан, з використанням йоду для фарбування).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 7,46 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 4,23 (м, 3H), 2,88 (м, 2H), 2,10 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).



До розчину 3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1H-піразол-4-іл)піразин-2-іламіну (295мг, 0,80ммоль) у безводному ДМФА (4мл) додають NaH (60% у мінеральному маслі, 30,7мг, 0,80ммоль). Суміш перемішують при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту протягом 0,5 години, а потім уводять трет-бутиловий ефір 4-метансульфонілоксипіперидин-1-карбонової кислоти (223,5мг, 0,80ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 90°C на масляній бані протягом 0,5 години на атмосфері азоту й охолоджують до температури навколишнього середовища. Повільно додають воду до суміші, яку екстрагують EtOAc, промивають насиченим розчином солі й сушать над Na₂SO₄. Сирий продукт очищають на колонці із силікагелем з одержанням трет-бутилового ефіру 4-(4-{5-аміно-6-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іл}піразол-1-

До розчину трет-бутилового ефіру 4-(4-бромпіразол-1-іл)піперидин-1-карбонової кислоти (500мг, 1,515ммоль) в CH₂Cl₂ (3мл) додають ТФОК (3мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі доти, поки РХ/МС не покаже завершення реакції. Розчинники видаляють у вакуумі й залишок розчиняють в MeOH (15мл). Доводять рН розчину до 9 гідроксидною смолою з одержанням 4-(4-бромпіразол-1-іл)піперидину.

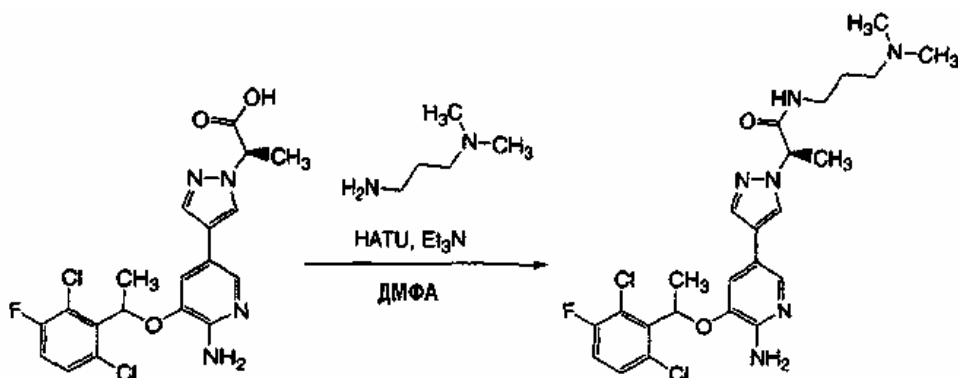
До розчину 4-(4-бромпіразол-1-іл)піперидину (375мг, 1,63ммоль) у ДМФА (3,26мл) додають NE13 (230мкл, 1,63ммоль) і перемішують протягом 5 хвилин. Додають метилйодид (MeI) (1,63мл, 1M MeI у ДМФА, свіжоодржаний) і реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Додають воду й розчин екстрагують EtOAc (4×10мл). Органічний розчин промивають насиченим розчином солі, сушать за допомогою Na₂SO₄, концентрують і сушать у вакуумі з одержанням 4-(4-бромпіразол-1-іл)-1-метилпіперидину (251мг, вихід 63%).

Загальна методика 66:

іл)піперидин-1-карбонової кислоти у вигляді білого твердого продукту (265мг, вихід 59%).

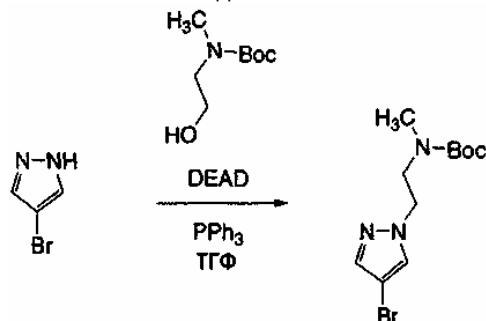
До розчину трет-бутилового ефіру 4-(4-{5-аміно-6-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-карбонової кислоти (265мг, 0,48ммоль) в CH₂Cl₂ додають 4N HCl/діоксан (4мл). Суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом однієї години. Після випарювання залишок розчиняють у метанолі (2,5мл) і очищають препаративною ВЕРХ з оберненою фазою C-18, елюючи лінійним градієнтом 10%-40% суміші ацетонітрил/вода, що містить 0,1% оцтової кислоти. Після ліофілізації одержують ацетат 3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)піразин-2-іламіну у вигляді білого твердого продукту (125мг, вихід 51%).

Загальна методика 67:



O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній фосфор пентафторид (HATU) (66мг, 0,17ммоль) додають до розчину 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)пропіонової кислоти (69мг, 0,16ммоль), триетиламіну (0,024мл, 0,17ммоль) і 3-диметиламінопропіламіну (0,022мл, 0,17ммоль) в 1,6мл ДМФА. Після перемішування протягом 3 годин реакційну суміш концентрують за допомогою роторного випарника. Залишок очищують хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнтне елюювання дихлорметаном, метанолом, гідроксидом амонію, з одержанням 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)-N-(3-диметиламінопропіл)пропіонамиду (41мг, 50%).

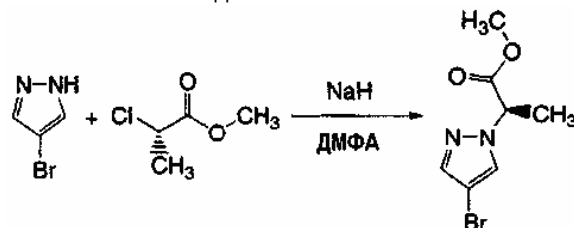
Загальна методика 68:



Діетилазодикарбоксилат (0,48мл, 3,1ммоль) при 0°C додають до розчину трифенілфосфіну (0,80г, 3,1ммоль) у ТГФ (20мл). Після перемішування протягом 5 хвилин додають 4-бромпіразол (0,30мг, 2,0ммоль). Після додаткових 5 хвилин перемішування додають трет-бутиловий ефір (2-гідроксіетил)метилкарбамінової кислоти (0,45г,

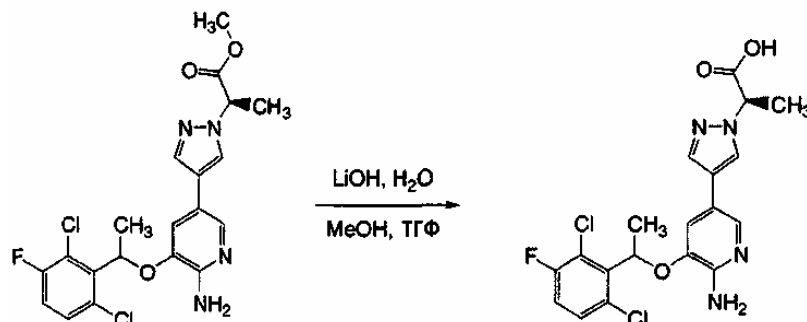
2,6ммоль). Реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури й перемішують протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують до 0°C і фільтрують. Фільтрат концентрують за допомогою роторного випарника. Залишок очищують хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнтне елюювання дихлорметаном, етилацетатом, з одержанням трет-бутилового ефіру 2-(4-бромпіразол-1-іл)етил]метилкарбамінової кислоти (541мг, 87%).

Загальна методика 69:



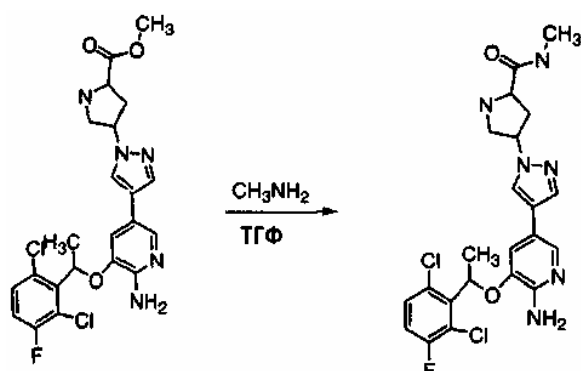
Гідрид натрію (0,12г, 4,9ммоль) додають до розчину 4-бром-4Н-піразолу (0,60г, 4,1ммоль) у ДМФА (10мл). Після перемішування протягом 10 хвилин додають розчин метилового ефіру 2-хлорпропіонової кислоти в ДМФА (4мл). Після перемішування протягом 4 годин реакційну суміш розподіляють між етилацетатом і водою. Фази розділяють і водну фазу екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушать над MgSO₄ і концентрують за допомогою роторного випарника. Залишок очищують хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнтне елюювання етилацетатом і гексаном, з одержанням метилового ефіру 2-(4-бромпіразол-1-іл)пропіонової кислоти (733мг, 77%).

Загальна методика 70:



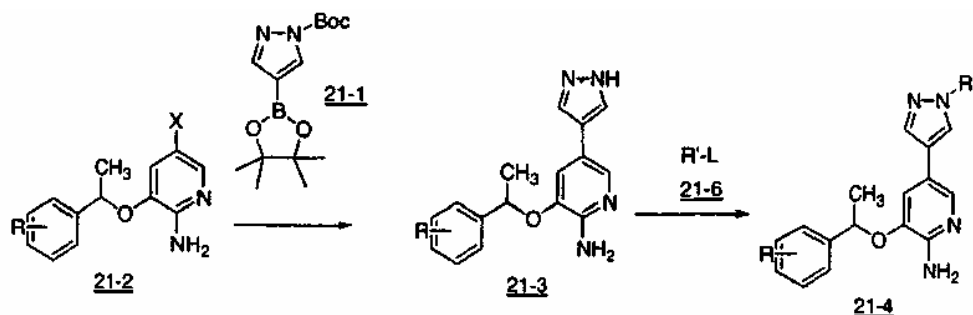
Розчин LiOH (34мг, 1,4ммоль) у воді (0,4мл) додають до розчину метилового ефіру 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)пропіонової кислоти (70мг, 0,15ммоль) у суміші ТГФ (1,5мл) і MeOH (0,4мл). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш розподіляють між дихлорметаном і напівнасиченим розчином солі. Додають невелику кількість етанолу й доводять рН до 7 за допомогою 1М HCl. Фази розділяють і водну фазу екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують за допомогою роторного випарника, одержуючи 2-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)пропіонову кислоту (69мг, 100%).

Загальна методика 71:



До перемішаного розчину метилового ефіру 4-(3-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піролідін-2-карбонової кислоти (105мг, 0,21ммоль) у ТГФ (5мл) додають 2М CH₃NH₂ у ТГФ (1,06мл, 2,12ммоль), суміш перемішують і нагрівають при 55°C протягом 18 годин, поки РХ/МС не покаже, що реакція завершилася. ТГФ видаляють, залишок очищують препаративною ВЕРХ, залишаючи метиламід 4-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піролідін-2-карбонової кислоти (30мг), вихід 28,6%.

Загальна методика 72:



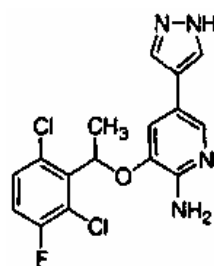
X = Br, I

L = Br, OMs

Трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол-1-карбоксилат (21-1): Ди-трет-бутилдикарбонат (7,2 молярного еквівалента), 4-(диметиламіно)піридин (0,84 молярного еквівалента) додають до розчину 4,4,5,5-тетраметил-2-(1Н-піразол-4-іл)-1,3,2-діоксаборолану (6ммоль) в 40мл ДМФА. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин. Додають до реакційної суміші воду для гасіння реакції. Потім додають EtOAc для екстрагування водного розчину. Шар EtOAc сушать над Na₂SO₄. Na₂SO₄ відфільтровують і фільтрат випарюють із одержанням коричнево-жовтого масляного залишку у вигляді сполуки 21-1 (1,32г; 4,56ммоль; 76%). Залишок використовують на наступній стадії реакції без додаткового очищення.

¹H-ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ м. ч. 1,32 (с, 12H), 1,63 (с, 9H), 7,91 (с, 1H), 8,37 (с, 1H).

Сполука 21-3 показана конкретним прикладом 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1Н-піразол-4-іл)піридин-2-аміну (21-3а):



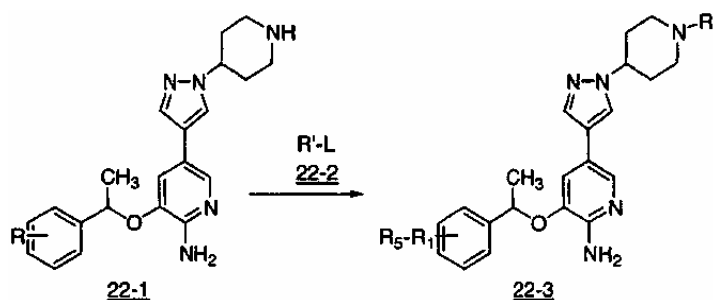
Сполуку 21-1 (1,0 молярний еквівалент) додають до розчину сполуки 21-2а (сполука 21-2, із замісниками R, з одержанням 2,6-дихлор-3-фторфенілу) (1,92ммоль) в 20мл DME. Суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 30 хвилин, а потім додають дихлорбіс(трифенілфосфіно)паладій(II) (0,05 молярного еквівалента). Карбонат натрію (3 молярних еквіваленти) в 4мл H₂O додають до реакційної суміші й одержаний розчин нагрівають до 85°C протягом 12 годин. Альтернативні використовувані основи яв-

ляють собою CsF і Cs₂CO₃ з 1 або 2 еквівалентами складного ефіру боронової кислоти, і при кімнатній температурі (CsF) або 80°C (усі). До реакційної суміші додають воду для гасіння реакції. Потім додають EtOAc (150мл×2) для екстрагування водного розчину. Шар EtOAc сушать над Na₂SO₄. Na₂SO₄ відфільтровують і фільтрат випарюють із одержанням темно-коричневого масляного залишку. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (елюючи 0→10% MeOH в етилацетаті) з одержанням бажаного продукту, сполуки 21-3а (2,05г, вихід 53,6%).

¹H-ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ м. ч. 1,60 (с, 1H), 1,84 (д, J=6,57Гц, 3H), 5,07 (с, 2H), 6,06 (кв, J=6,57Гц, 1H), 6,89 (д, J=1,77Гц, 1H), 6,96-7,06 (м, 1H), 7,22-7,33 (м, 1H), 7,67 (с, 2H), 7,80 (д, J=1,52Гц, 1H).

Для одержання сполук формули 21-4 може використовуватися наступна зразкова методика: Гідрид натрію (1,2 молярного еквівалента) додають до розчину сполуки 21-3 (0,87ммоль) в 10мл ДМФА. Суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 30хв., а потім додають сполуку 21-6 (1 молярний еквівалент). Одержаний розчин нагрівають до 85-90°C протягом 12 годин. До реакційної суміші додають воду (20мл) для гасіння реакції. Потім додають EtOAc (50мл×2) для екстрагування водного розчину. Шар EtOAc сушать над Na₂SO₄. Na₂SO₄ відфільтровують і фільтрат випарюють. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (елюючи EtOAc у гексані) з одержанням бажаного продукту, сполуки 21-4 (вихід 20-50%).

Загальна методика 73:



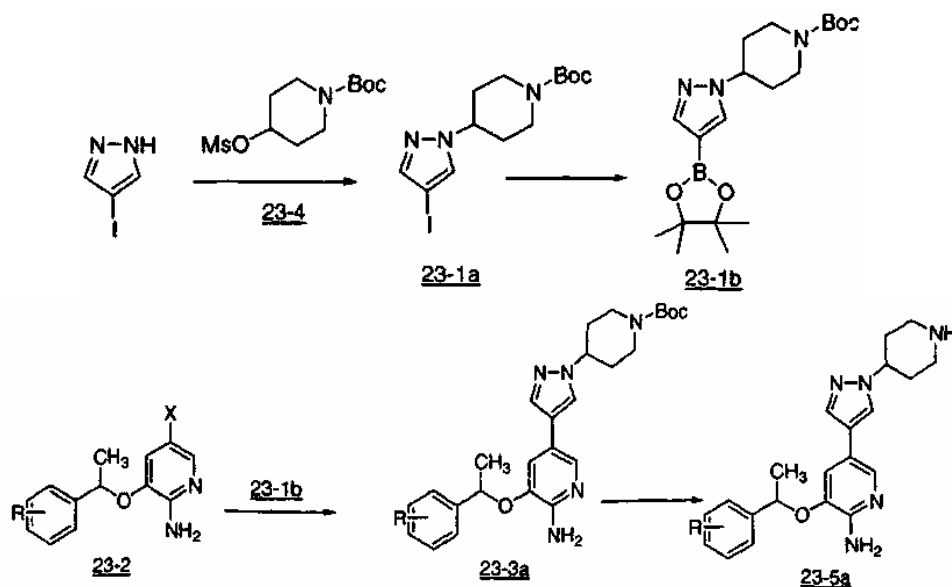
L=Br, Cl, COOH, COCl, OMs, етиленкарбонат, альдегід

Сполуки формули 22-3 можуть бути одержані за допомогою наступної зразкової методики: Сполуку 22-2 (1,2 молярного еквівалента) додають до розчину сполуки 22-1 (0,24ммоль) і основи (3-5 молярних еквівалентів) і/або реагенту сполучення (1 молярний еквівалент) в 5мл ДМФА. Суміш перемішують в атмосфері азоту протягом 12 годин. До реакційної суміші додають воду (20мл) для гасіння реакції. Потім додають EtOAc (50мл×2) для

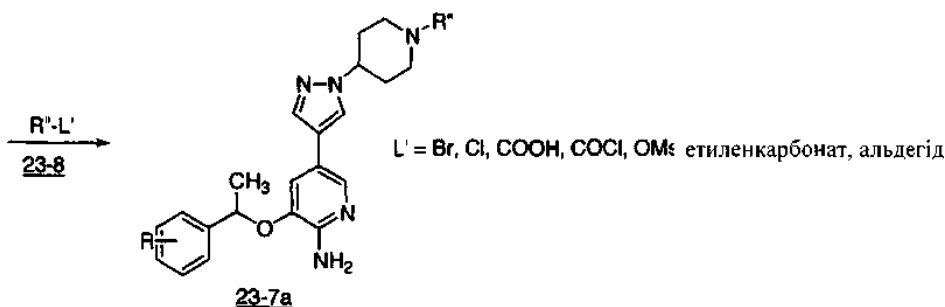
екстрагування водного розчину. Шар EtOAc сушать над Na₂SO₄. Na₂SO₄ відфільтровують і фільтрат випарюють. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (елюючи CH₃OH, CH₂Cl₂, EtOAc і гексаном) з одержанням бажаного продукту, сполуки 22-3.

Загальна методика 74:

Наступна методика може використовуватися для одержання піперидинпіразол-2-амінопіридинових похідних.



X = Br, I



Трет-бутил 4-(4-йод-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (23-1a)

NaH (1,2екв., 0,68ммоль) додають порціями до перемішаного розчину 4-йодпіразолу (0,57ммоль) у ДМФА (2л) при 4°C. Одержану суміш перемішують протягом 1 години при 4°C, а потім додають сполуку 23-4 (1,1екв., 0,63ммоль). Одержану суміш нагрівають до 100°C протягом 12 годин. Реакцію гасять H₂O і екстрагують кілька разів EtOAc. Об'єднані органічні шари сушать, фільтрують і концентрують із одержанням жовтогогарячого масла. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (елюючи 5% EtOAc у пентані) з одержанням сполуки 23-1a у вигляді білого твердого продукту (140г, 66%).

Трет-бутил-4-[4-(4A5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилат (23-1b)

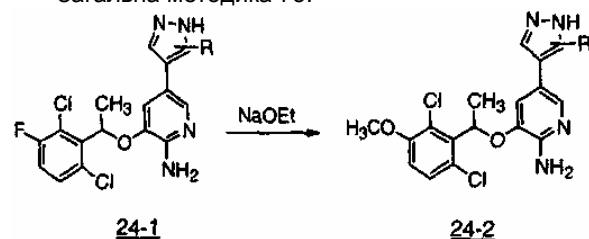
Біс(пінаколято)дйбор (1,4екв., 134г, 0,52ммоль) і ацетат калію (4екв., 145г, 1,48ммоль) додають по-слідовно до розчину сполуки 23-1a (140г, 0,37ммоль) в 1,5л ДМСО. Суміш кілька разів продувають азотом, а потім додають дихлорбіс(трифенілфосфіно)паладій(II) (0,05екв., 12,9г, 0,018ммоль). Одержану суміш нагрівають при 80°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури й фільтрують через шар целіту й промивають EtOAc. Фільтрат промивають насиченим NaCl (500мл×2), сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (елюючи 5% EtOAc у гексані) з одержанням сполуки 23-1b у вигляді білого твердого продукту (55г, 40%).

Сполуку 23-2 (1,0 молярний еквівалент) додають до розчину сполуки 23-1b (1,3 молярного еквівалента) в 15мл DME. Суміш кілька разів продувають азотом, а потім додають дихлорбіс(трифенілфосфіно)паладій(II) (0,05 молярного еквівалента). Карбонат цезію (3 молярних еквіваленти) в 4мл H₂O додають до реакційної суміші й одержаний розчин нагрівають до 85°C протягом 12 годин. До реакційної суміші додають воду (10мл) для гасіння реакції. Потім додають EtOAc (150мл×2) для екстрагування водного розчину. Шар EtOAc сушать над Na₂SO₄. Na₂SO₄ відфільтровують і фільтрат випарюють із одержанням темно-коричневого масляного залишку. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (елюючи 75→100% EtOAc у гексані) з одержанням сполуки 23-3a (вихід 61%).

Гідрохлорид (19екв., 12ммоль) додають до розчину сполуки 23-3a (0,63ммоль) в MeOH (4мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин. Розчинник випарюють і додають H₂O (10мл). Насичений NaHCO₃ (водний розчин) додають для нейтралізації розчину до pH7. Додають етилацетат (100мл×2) для екстрагування водного розчину. Об'єднаний органічний шар сушать над Na₂SO₄, фільтрують і випарюють із одержанням сполуки 23-5a у вигляді твердого залишку (0,6ммоль, вихід 95%).

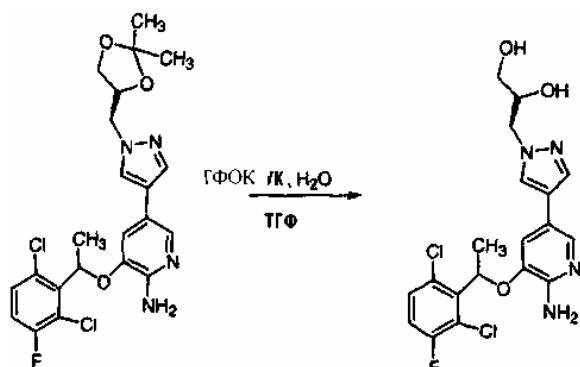
Сполуки формули 23-7 можуть бути одержані відповідно до наступної загальної методики: Сполуку 23-8 (1,2 молярного еквівалента) додають до розчину сполуки 23-5a (0,24ммоль) і основи (3-5 молярних еквівалентів) і/або реагенту сполучення (1 молярний еквівалент) в 5мл ДМФА. Суміш перемішують в атмосфері азоту протягом 12 годин. До реакційної суміші додають воду (20мл) для гасіння реакції. Потім додають EtOAc (50мл×2) для екстрагування водного розчину. Шар EtOAc сушать над Na₂SO₄. Na₂SO₄ відфільтровують і фільтрат випарюють із одержанням масляного залишку. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (елюючи CH₃OH, CH₂Cl₂, EtOAc і гексаном) з одержанням бажаного продукту, сполуки 23-7a.

Загальна методика 75:



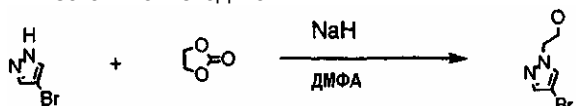
3-Метоксисполуки можуть бути одержані з відповідних 3-фторсполук за допомогою наступної загальної методики. До 4мл ДМСО додають 0,124мл етанолу, а потім 32мг NaH. Після перемішування протягом 30 хвилин додають 250мг сполуки 24-1 і реакційну суміш нагрівають до 40°C. Через три години реакційну суміш охолоджують і виливають у воду для осадження. Після нейтралізації до pH6 виділяють продукт 24-2.

Загальна методика 76:



До перемішаного розчину 3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(2,2-диметил-1,3)діоксолан-4-ілметил]-1Н-піразол-4-іл]піридин-2-іламіну (150мг, 0,31ммоль) у ТГФ (3мл) і Н₂О (2мл) додають ТФОК (2мл) при 0°С, суміш перемішують і нагрівають до кімнатної температури, потім нагрівають при 50°С протягом 5 годин, поки РХ/МС не покаже, що реакція завершилася ТГФ видаляють, залишок очищують препаративною ВЕРХ, залишаючи 3-(4-{6-аміно-5-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл]піразол-1-іл}пропан-1,2-діол (102мг), вихід 74,2%.

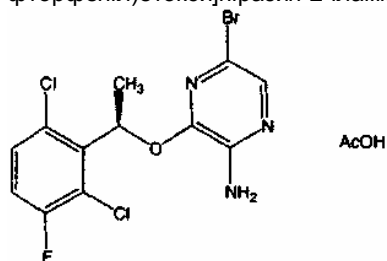
Загальна методика 77:



До перемішаного розчину 4-бром-1Н-піразолу в ДМФА при кімнатній температурі додають гідрид натрію. Суміш перемішують протягом 30 хвилин, додають [1,3]діоксолан-2-он, суміш перемішують і повільно нагрівають до кімнатної температури. Реакцію відслідковують за ТШХ. Після здійснення реакції додають EtOAc, промивають насиченим NaHCO₃, водою й насиченим розчином солі, сушать за допомогою Na₂SO₄, фільтрують і концентрують. Залишок очищують силікагелем, елюенти EtOAc і DCM 10%, з одержанням 0,22г 2-(4-бромпіразол-1-іл)етанолу, вихід 34%.

¹Н-ЯМР (400МГц, хлороформ-*D*) δ м. ч. 7,49 (с, 1Н), 7,46 (с, 1Н), 4,18-4,23 (м, 2Н), 3,93-3,98 (м, 2Н), 3,09 (с, 1Н).

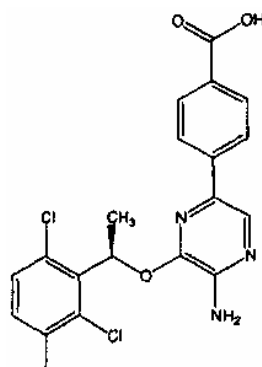
Приклад 1: 5-бром-3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іламін



Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики 2 з (1S)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етанолу.

¹Н-ЯМР (400МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,53 (с, 1Н), 7,48 (м, 1Н), 7,39 (т, 1Н), 6,48 (с, 2Н), 6,41 (кв, 1Н), 1,74 (д, 3Н); РХ/МС: 381 [M+1]; с-Met Ki: 0,796мкМ.

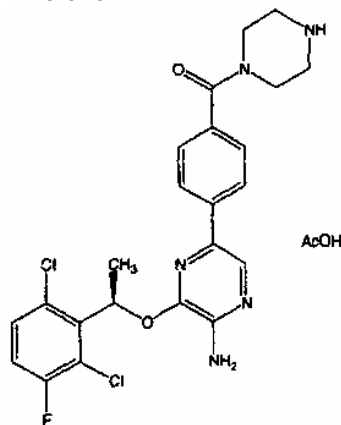
Приклад 2: 4-{5-аміно-6-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іл}бензойна кислота



Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики 3.

¹Н-ЯМР (400МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,16 (с, 1Н), 7,84 (д, 2Н), 7,77 (д, 2Н), 7,53 (м, 1Н), 7,37 (т, 1Н), 6,64 (с, 2Н), 6,53 (кв, 1Н), 1,78 (д, 3Н); РХ/МС: 422 [M+1]; с-Met Ki: 0,154мкМ.

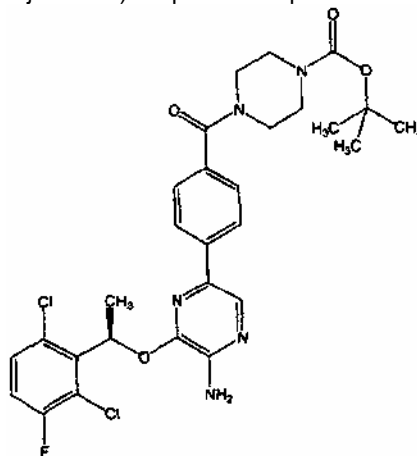
Приклад 3: (4-{5-Аміно-6-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іл} феніл)піперазин-1-ілметанол



Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики 4.

¹Н-ЯМР (400МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,11 (с, 1Н), 7,73 (д, 2Н), 7,53 (м, 1Н), 7,37 (т, 1Н), 7,31 (д, 2Н), 6,55 (м, 3Н), 3,51 (уш., 2Н), 3,32 (уш., 2Н), 2,67 (уш., 4Н), 1,77 (д, 3Н); РХ/МС: 490 [M+1]; с-Met Ki: 0,027мкМ.

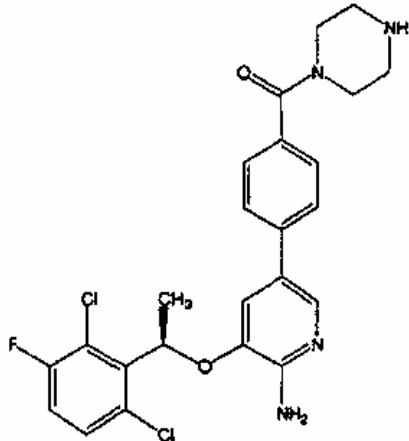
Приклад 4: Трет-бутиловий ефір 4-(4-{5-аміно-6-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іл}бензоїл)піперазин-1-карбонової кислоти



Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики 16, а потім 20.

¹H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 8,12 (с, 1H), 7,72 (д, 2H), 7,50 (м, 1H), 7,33 (т, 3H), 6,55 (м, 3H), 3,51 (уш., 2H), 3,39 (м, 3H), 3,32 (уш., 3H), 1,77 (д, 3H), 1,40 (с, 9H); РХ/МС: 590 [M+1]; c-Met Ki: 0,335мкМ.

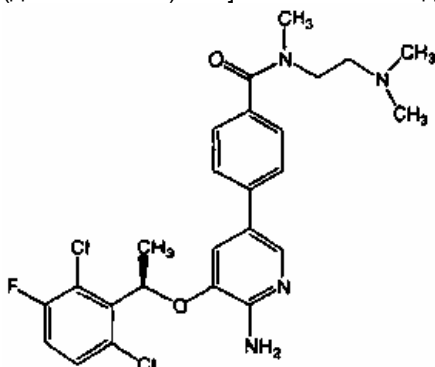
Приклад 5: 3-[(1R)-1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[4-(піперазин-1-ілкарбоніл)феніл]піридин-2-амін



Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики 20, а потім 21, у вигляді рацемічної суміші з відповідним S енантіомером прикладу 119, з наступним поділом хіральною хроматографією. Зазначену в заголовку сполуку також одержують у вигляді енантіомерно чистої сполуки, починаючи з хіральної вихідної сполуки.

¹H-ЯМР (400МГц, ДМСО-D6) δ м. ч. 1,83 (д, J=6,57Гц, 3H), 3,35 (с, 4H), 3,69 (с, 4H), 6,24 (кв, J=6,57Гц, 1H), 6,91-7,08 (м, 2H), 7,10 (д, J=1,26Гц, 1H), 7,46 (т, J=8,72Гц, 1H), 7,50 (с, 4H), 7,58 (дд, J=8,97, 4,93Гц, 1H), 7,91 (д, J=1,77 Гц, 1H), 9,35 (с, 2H); РХ/МС: 490 [M+1]; c-Met Ki: 0,01мкМ

Приклад 6: 4-{6-аміно-5-[(1R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}-N-[2-(диметиламіно)етил]-N-метилбензамід

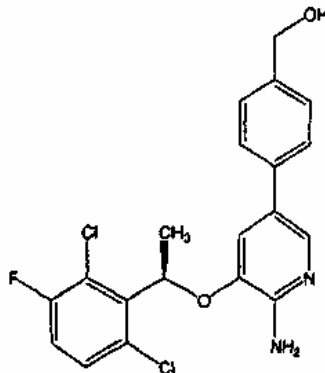


Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики 20.

¹H-ЯМР (400МГц, ДМСО-D6) δ м. ч. 1,80 (д, J=6,82Гц, 3H), 1,97 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,30-2,42 (м, J=1,77Гц, 2H), 2,93 (с, 3H), 3,22-3,29 (м, 1H), 3,44-3,61 (м, 1H), 5,95 (с, 2H), 6,14 (кв, J=6,57Гц,

1H), 6,98 (д, J=1,01Гц, 1H), 7,30-7,39 (м, 2H), 7,40-7,47 (м, 3H), 7,51-7,62 (м, 1H), 7,87 (д, J=1,77Гц, 1H); РХ/МС: 506 [M+1]; c-Met Ki: 0,01мкМ.

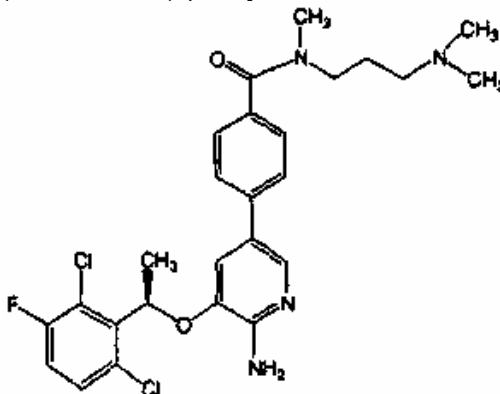
Приклад 7: 4-{6-Аміно-5-[(1R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}фенілметанол



Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики 27.

¹H-ЯМР (400МГц, ДМСО-D6) δ м. ч. 1,84 (д, J=6,57Гц, 3H), 4,49 (д, J=5,81Гц, 2H), 5,20 (т, J=5,81Гц, 1H), 6,25 (кв, J=6,57Гц, 1H), 6,46-6,88 (м, 2H), 7,04 (д, J=1,52Гц, 1H), 7,34 (с, 4H), 7,46 (т, J=8,72Гц, 1H), 7,59 (дд, J=8,97, 4,93Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,52Гц, 1H); РХ/МС: 408 [M+1]; c-Met Ki: 0,051мкМ.

Приклад 8: 4-{6-Аміно-5-[(1R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}-N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N-метилбензамід

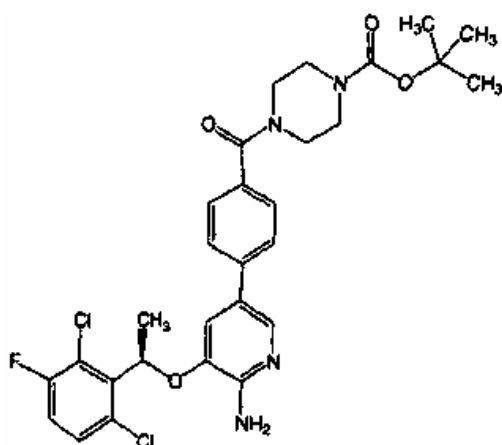


Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики 27.

¹H-ЯМР (400МГц, ДМСО-D6) δ м. ч. 1,60-1,73 (м, 2H), 1,80 (д, J=6,57Гц, 3H), 1,94 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,20-2,29 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 3,36-3,50 (м, 2H), 5,96 (с, 2H), 6,14 (кв, J=6,57Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 7,37 (с, 2H), 7,40-7,51 (м, 3H), 7,55 (дд, J=8,84, 4,80Гц, 1H), 7,86 (д, J=1,77Гц, 1H); РХ/МС: 520 [M+1]; c-Met Ki: 0,01мкМ.

Приклад 9: Трет-бутил 4-(4-{6-аміно-5-[(1R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}бензоїл)піперазин-1-карбоксилат

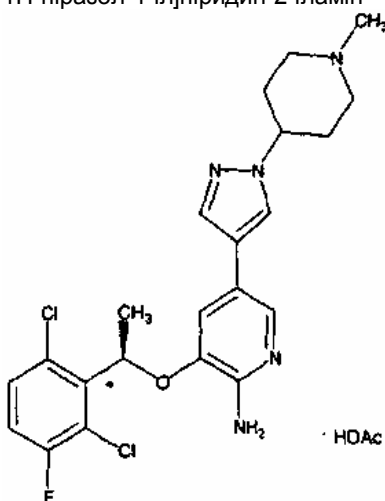
137



Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики 20.

¹H-ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ м. ч. 1,46 (с, 9H), 1,86 (д, J=6,82Гц, 3H), 3,30-3,89 (м, 8H), 4,90 (с, 2H), 6,11 (кв, J=6,57Гц, 1H), 6,98 (д, J=1,52Гц, 1H), 7,01-7,10 (м, 1H), 7,30 (дд, J=8,97, 4,93Гц, 1H), 7,35-7,43 (м, 4H), 7,88 (д, J=1,77Гц, 1H); PX/MC: 590 [M+1]; c-MetKi: 0,03мкМ.

Приклад 10: 3-[(R)-1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іламін



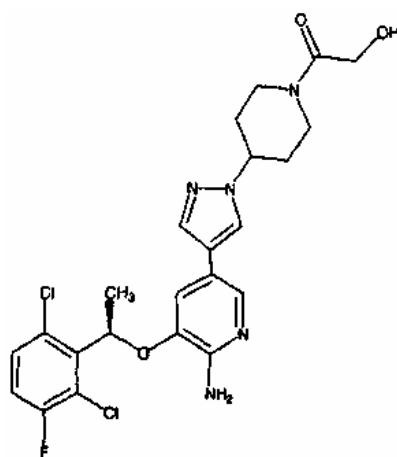
Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики 62, використовуючи 3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2] діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл амін і 4-(4-бромпіразол-1-іл)-1-метилпіперидин (одержаний відповідно до загальної методики 11).

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,65 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,06 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,08 (м, 1H), 5,50 (уш.с, 2H), 4,18 (м, 1H), 3,11 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,30 (м, 2H), 2,20 (м, 4H), 2,07 (с, 3H), 1,86 (д, J=8Гц, 3H); PX/MC: 464 [M+1]; c-MetKi: 0,01мкМ.

Приклад 11: 1-[4-(4-{6-Аміно-5-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-3-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-2-гідроксіетанон

87153

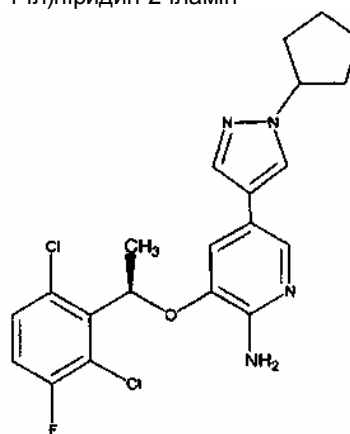
138



Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики 63.

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,72 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,06 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,08 (м, 1H), 5,00 (уш.с, 2H), 4,70 (м, 1H), 4,36 (м, 1H), 4,21 (с, 1H), 3,70 (м, 1H), 3,18 (м, 1H), 3,00 (м, 1H), 2,223 (м, 2H), 2,01 (м, 2H), 1,86 (д, J=8Гц, 3H); PX/MC: 508 [M+1]; c-Met Ki: 0,004мкМ.

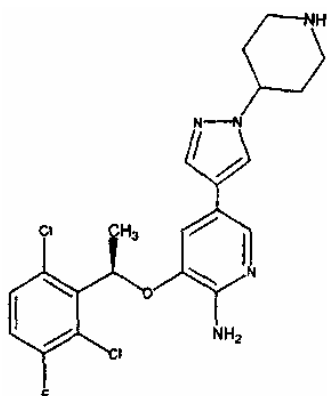
Приклад 12: 3-[(R)-1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін



Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики 62, використовуючи 3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іламін і 4-(4-бромпіразол-1-іл)-1-циклопентилпіперидин (одержаний відповідно до загальної методики 11 з використанням бромциклопентану як алкілюючого реагенту).

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,73 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,08 (м, 1H), 4,64 (м, 1H), 2,04 (м, 2H), 1,98 (м, 2H), 1,86 (д, J=8Гц, 3H), 1,73 (м, 2H); PX/MC: 435 [M+1]; c-Met Ki: 0,02мкМ.

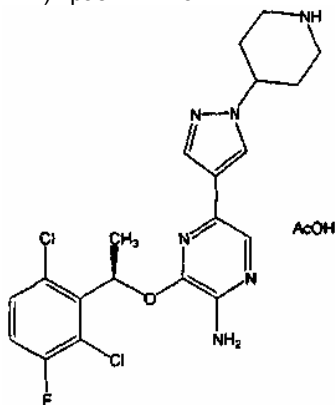
Приклад 13: 3-[(R)-1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін



Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики 62.

¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,69 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,87 (м, 1H), 6,07 (м, 1H), 5,25 (уш.с, 2H), 4,30 (м, 1H), 3,41 (м, 2H), 2,96 (м, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,12 (м, 2H), 1,86 (д, J=8Гц, 3H); РХ/МС: 450 [M+1]; с-Met Ki: 0,003мкМ.

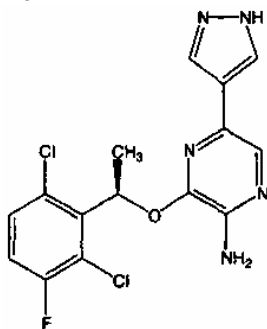
Приклад 14: 3-[(R)-1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл)-1H-піразин-2-іламін



Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики 66.

¹H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,86 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,54 (м, 1H), 7,37 (т, 1H), 6,46 (кв, 1H), 6,15 (с, 1H), 4,10 (м, 1H), 3,01 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 1,85 (с, 2H), 1,75 (д, 3H), 1,67 (дд, 1H); РХ/МС: 451 [M+1]; с-Met Ki: 0,010мкМ.

Приклад 15: 3-[(R)-1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1H-тразол-4-іл)піразин-2-іламін

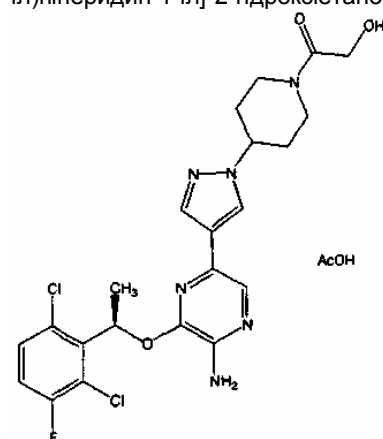


Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики 3, використовуючи 5-бром-3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-

іламін і трет-бутиловий ефір 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піразол-1-карбонової кислоти.

¹H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 12,81 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,36 (т, 1H), 6,48 (кв, 1H), 6,12 (с, 2H), 1,75 (д, 3H); РХ/МС: 368 [M+1]; с-Met Ki: 0,065мкМ.

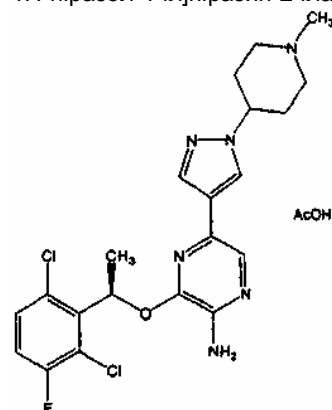
Приклад 16: 1-[4-(4-{5-Аміно-6-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іл}піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-2-гідроксіетанон



Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методик 62 і 63, використовуючи 5-бром-3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іламін як вихідну речовину.

¹H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,91 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,36 (т, 1H), 6,46 (кв, 1H), 6,15 (с, 2H), 4,57 (уш, 1H), 4,40 (м, 2H), 4,12 (уш., 2H), 3,77 (м, 1H), 3,35 (м, 2H), 3,43 (м, 1H), 3,16 (м, 2H), 1,75 (д, 3H); РХ/МС: 509 [M+1]; с-Met Ki: 0,015мкМ.

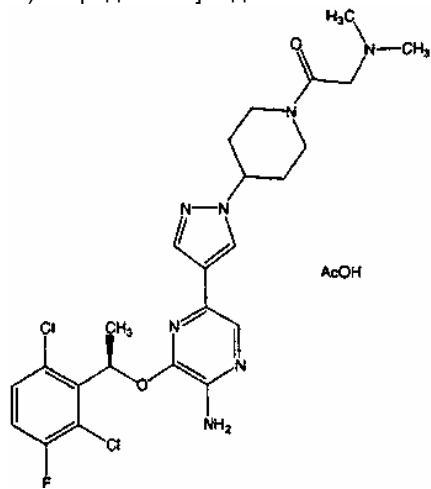
Приклад 17: 3-[(R)-1-(2,6-Дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-[1-(1-метилпіперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]піразин-2-іламін



Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики 62, використовуючи 5-бром-3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іламін і 4-(4-бромпіразол-1-іл)-1-метилпіперидин (одержаний відповідно до загальної методики 11).

¹H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,88 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,36 (т, 1H), 6,46 (кв, 1H), 6,15 (с, 2H), 4,02 (м, 1H), 2,84 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,00 (м, 4H), 1,85 (м, 3H), 1,75 (д, 3H); РХ/МС: 465 [M+1]; с-Met Ki: 0,03мкМ.

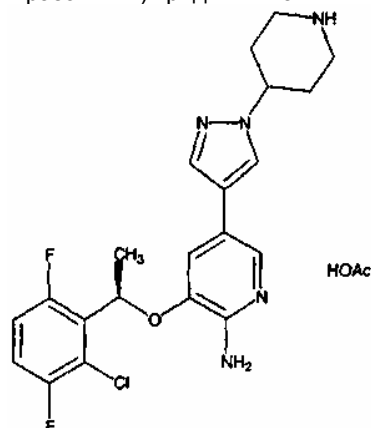
Приклад 18: 1-[4-(4-[5-Аміно-6-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іл)піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-2-диметиламіноетанон



Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики 63, використовуючи 3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)піразин-2-іламін, який сполучають із диметиламінооцтовою кислотою в присутності HOBt/EDC/триетиламіну в ДМФА, як описано в методиці 5, з використанням 5-бром-3-[(R)-1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піразин-2-іламіну як вихідної сполуки.

¹H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,90 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,36 (т, 1H), 6,47 (кв, 1H), 6,15 (с, 2H), 4,39 (м, 1H), 4,16 (м, 1H), 3,16 (м, 2H), 3,02 (м, 1H), 2,75 (м, 1H), 2,19 (с, 6H), 2,01 (м, 2H), 1,88 (с, 1H), 1,75 (д, 3H); РХ/МС: 536 [M+1]; c-MetKi: 0,015мкМ.

Приклад 19: 3-[(R)-1-(2-Хлор-3,6-дифторфеніл)етокси]-5-(1-піперидин-4-іл-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іламін



Зазначену в заголовку сполуку одержують відповідно до методики 62, використовуючи 5-бром-3-[(R)-1-(2-хлор-3,6-дифторфеніл)етокси]піридин-2-іламін як вихідну речовину (відповідно до способів синтезу 5-бром-3-[1-(2,6-дихлор-3-фторфеніл)етокси]піридин-2-іламіну з (S)-1-(2-хлор-3,6-дифторфеніл)етанолу, одержаного від SynChem, Inc.).

¹H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 7,88 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,88 (м, 1H), 5,48 (уш.с, 2H), 4,08 (м, 1H),

2,96 (м, 2H), 2,53 (м, 1H), 2,45 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 1,80 (м, 4H), 1,67 (м, 4H); РХ/МС: 434 [M+1]; c-Met Ki: 0,09мкМ.

Біологічні приклади

Буде зрозуміло, що в будь-якій даній серії сполук буде спостерігатися деякий діапазон біологічних активностей. У своїх переважних в цей час аспектах даний винахід належить до нових сполук, здатних модулювати, регулювати й/або інгібувати активність протеїнкінази. Наступні аналізи можуть бути використані для вибору таких сполук, які демонструють оптимальний рівень бажаної активності.

Методики аналізів

Наступний аналіз *in vitro* може бути використаний для визначення рівня активності й впливу різних сполук за даним винаходом на одну або декілька з РК. Подібні аналізи можна розробляти такими ж шляхами для будь-яких РК, використовуючи методики, добре відомі в даній галузі. Наводиться посилання на літературу [Technikova-Dobrova Z, Sardanelli AM, Papa S FEBS Lett. 1991 Nov 4; 292: 69-72].

Загальна методика є наступною: сполуки й реагенти для аналізу кінази поміщають у ямки для досліджень. Аналіз починається додаванням ферменту кінази. Інгібітори ферментів зменшують виміряну активність ферменту.

При безперервному спектрофотометричному аналізі зв'язування, залежне від часу продукування ADP кіназою визначається аналізом швидкості витрати NADH шляхом виміру зменшення поглинання при 340нм. По мірі продукції ADP під дією РК, ADP перетворюється на ATP у реакції з фосфоенолпіруватом і піруваткіназою. Піруват також продукується в цій реакції. Піруват згодом перетворюється на лактат шляхом взаємодії з лактатдегідрогеназою, яка одночасно перетворює NADH на NAD. NADH має вимірюваний коефіцієнт поглинання при 340нм, у той час як NAD не має.

Переважає у цей час протокол для здійснення безупинно зв'язаних спектрофотометричних експериментів для конкретних РК наводиться нижче. Однак, адаптація цього протоколу для визначення активності сполук проти інших RTK, а також STK і STK, знаходиться в рамках знань фахівця в даній галузі.

Безперервний спектрофотометричний аналіз зв'язування HGFR

У цьому аналізі визначають активність тирозинкінази HGFR на пептидному субстраті Met-2, пептиді, одержаному з петлі активації HGFR

Речовини й реагенти:

1. Фермент HGFR від Upstate (Met, активний) Cat. # 14-526

2. Пептид Met-2 (петля активації HGFR) Ac-ARMDYDKEYYSVHNK (MM=1960). Розчиняють в 200мМ HEPES, pH7,5, при вихідних 10мМ.

3. 1М PEP (фосфоенолпіруват) в 200мМ HEPES, pH, 5

4. 100мМ NADH (В-нікотинамідаденіндинуклеотид, відновлена форма) в 200мМ HEPES, pH7,5

5. 4М MgCl₂ (хлорид магнію) в ddH₂O

6. 1M DTT (дитіотреїтол) в 200mM HEPES, pH7,5

7. 15 Одиниць/мл LDH (лактатдегідрогеназа)

8. 15 Одиниць/мл PK (піруваткіназа)

9. 5M NaCl, розчинений в ddH₂O

10. Tween-20 (для білка) 10% розчин

11. 1M буфер HEPES: натрієва сіль (N-[2-гідроксіетил]піперазин-N-[2-етансульфонової кислоти]). Розчиняють в ddH₂O, доводять pH до 7,5, доводять об'єм г до 1л. Фільтр із 0,1мкм.

12. Вода для BPERX; Burdick and Jackson #365-4, 1x4 літр (або еквівалент)

13. 100% ДМСО (SIGMA)

14. Costar # 3880 - чорні прозорі напівпланшети із плоским дном для визначення K_i і % інгібування

15. Costar # 3359 - 96-ямкові поліпропіленові круглодонні планшети для серійних розведень

16. Costar # 3635 - УФ-планшети прозорі із плоским дном для % інгібування

17. Штатив для клітин Beckman DU-650 w/micro

18. 4-позиційна кювета для клітин Beckman

Методика:

Одержання буфера для розведення (DB) для ферменту (для одержання 30мл)

1. Кінцева концентрація DB становить 2mM DTT, 25mM NaCl₂, 5mM MgCl₂, 0,01% Tween-20 і 50mM буфера HEPES, pH7,5.

2. Доповнення до 50mM HEPES додаванням 1,5мл 1M HEPES в 28,1мл ddH₂O. Додають частину, що залишилася, реагентів. В 50мл конічний флакон додають 60мкл 1M DTT, 150мкл 5M NaCl₂, 150мкл 1M MgCl₂ і 30мкл 10% Tween-20 з одержанням загального об'єму 30мл.

3. Струшують на Vortex протягом 5-10 секунд.

4. Відбирають аликвоту DB, 1мл/пробірку. і позначають пробірки як «DB HGFR»

5. Примітка: буфер для розведення може бути одержаний заздалегідь і зберігатися.

6. Заморожують невикористовувані аликвоти в мікропробірках для центрифугування в морозилці при -20°C.

Приготування сполук

1. У планшет для розведення сполуки додають по 4мкл 10mM вихідного розчину в 1 колонку планшета й доводять об'єм до 100мкл за допомогою 100% ДМСО.

2. Установлюють спосіб розведення Precision 2000. Кінцева концентрація з 200мкМ сполуки в 50% ДМСО, 100mM HEPES (серійне розведення 1:2).

Приготування зв'язаного ферментативного буфера:

1. Кінцева концентрація при аналізі:

Реагент (вихідна концентрація) Кінцева концентрація при аналізі

a. PEP (1M) 1mM

b. NADH(100mM) 300мкМ

c. MgCl₂ (4M) 20mM

d. DTT(1M) 2mM

e. ATP (500mM) 300мкМ

f. HEPES 200mM (pH7,5) 100mM

g. Піруваткіназа (PK) 15одиниць/мл

h. Лактатдегідрогеназа (LDH) 15одиниць/мл

i. Пептид Met-2 (10mM) 0,500mM

j. HGFR 50nM

2. Для 10мл реакційного буфера додають 10мкл 1M PEP, 33мкл 100mM NADH, 50мкл 4M MgCl₂, 20мкл 1M DTT, 6мкл 500mM ATP і 500мкл 10mM пептиду Met-2 в 100mM буфера HEPES, pH7,5, і струшують/перемішують.

3. Додають ферменти зв'язування LDH і PK у реакційну суміш. Перемішують, обережно переве-
ртаючи.

Досліджувані зразки

1. Настроювання спектрофотометра:

i. довжина хвилі поглинання (λ): 340nm

ii. час інкубування: 10хв.

iii. час досліду: 10хв.

iv. температура: 37°C

2. Додають 85мкл реакційної суміші CE у кожну ямку планшета для аналізу.

3. Додають по 5мкл розведеної сполуки в ямку планшета для аналізу.

4. Додають 5мкл 50% ДМСО для негативного контролю в останню колонку планшета для аналізу.

5. Перемішують за допомогою багатоканальної піпетки або орбітального шейкера.

6. Попередньо інкубують протягом 10 хвилин при 37°C.

7. Додають по 10мкл 500nM HGFR у кожну ямку планшета для аналізу; кінцева концентрація HGFR становить 50nM у загальному кінцевому об'ємі 100мкл.

8. Вимірюють активність протягом 10 хвилин при λ=340nm і 37°C.

Наступні аналізи in vitro можна використовувати для визначення рівня активності й впливу різних сполук за даним винаходом у відношенні однієї або декількох РК. Подібні аналізи можна розробляти такими ж шляхами для будь-якої РК, використовуючи методики, добре відомі в даній галузі.

Кілька аналізів, описаних тут, здійснюють у форматі ELISA (твердофазний імуоферментний аналіз, варіант сандвіч) [Voller, et al., 1980, "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay" Manual of Clinical Immunology, 2d ed., Rose and Friedman, Am. Soc. Of Microbiology, Washington, D.C., pp.359-371]. Загальна методика являє собою наступне: сполуку вводять у клітини, експресуючі досліджувану кіназу, або природним чином, або рекомбінантно, протягом заданого періоду часу, після якого, якщо досліджувана кіназа являє собою рецептор, додають ліганд, відомий як активуючий рецептор. Клітини лізують і лізат переносять у ямки планшета ELISA, попередньо покриті специфічним антитілом, яке розпізнає субстрат реакції ферментативного фосфорилювання. Компоненти лізату клітин, які не є субстратом, відмивають і величину фосфорилювання на субстраті визначають за допомогою антитіла, що специфічно розпізнає фосфотирозин, у порівнянні з контрольними клітинами, які не контактують із досліджуваною сполукою.

Переважає в цей час протоколи для здійснення експериментів ELISA для конкретних РК наводяться нижче. Однак, адаптація цих протоколів для визначення активності сполук відносно інших

RTK, а також до CTK і STK, знаходиться в рамках знань фахівця в даній галузі.

В інших аналізах, описуваних тут, вимірюють кількість ДНК, вироблену у відповідь на активування досліджуваної кінази, яка є загальною мірою проліферативної реакції. Загальна методика цього аналізу являє собою наступне: сполуку вводять у клітини, експресуючі досліджувану кіназу, або природним чином, або рекомбінантно, протягом заданого періоду часу, після якого, якщо досліджувана кіназа являє собою рецептор, додають ліганд, відомий як активуючий рецептор. Після інкубування щонайменше протягом ночі додають реагент, що маркує ДНК, такий як 5-бромдезоксіуридин (BrdU) або H^3 -тимідин. Кількість міченої ДНК визначають або за допомогою антитіла анти-BrdU, або шляхом виміру радіоактивності, і порівнюють із контрольними клітинами, що не контактують із досліджуваною сполукою.

Аналіз трансфосфорилювання MET

Цей аналіз використовують для виміру рівнів фосфотирозину на субстраті полі(глутамінова кислота: тирозин, 4:1) як спосіб ідентифікації агоністів/антагоністів трансфосфорилювання субстрату Met.

Речовини й реагенти:

1. 96-ямкові планшети ELISA Corning, Corning Catalog # 25805-96.
2. Полі(glu-tyr), 4:1, Sigma, Cat. No:P 0275
3. PBS, Gibco Catalog # 450-1300EB
4. 50mM HEPES
5. Блокуючий буфер: розчиняють 25г бичачого сироваткового альбуміну, Sigma Cat. No.A-7888, в 500мл PBS, фільтрують через 4мкм фільтр.
6. Очищений злитий білок GST, що містить домен Met кінази, SUGEN. Inc.
7. Буфер TBST.
8. 10% водний розчин (MilliQue H_2O) ДМСО.
9. 10mM водний розчин (dH_2O) аденозин-5'-трифосфату, Sigma Cat №A-5394.
10. Буфер 2X розведення кінази: на 100мл, змішують 10мл 1M HEPES при pH 7,5 з 0,4мл 5% BSA/PBS, 0,2мл 0,1M ортованадату натрію й 1мл 5M хлориду натрію в 88,4мл dH_2O .
11. 4X Реакційна суміш ATP: на 10мл, змішують 0,4мл 1M хлориду марганцю й 0,02мл 0,1M ATP в 9,56мл dH_2O .
12. Суміш 4X для негативних контролів: на 10мл, змішують 0,4мл 1M хлориду марганцю в 9,6мл dH_2O .
13. 96-ямкові поліпропіленові планшети з V-подібним дном NUNC, Applied Scientific Catalog # S-72092
14. 500mM EDTA.
15. Буфер для розведення антитіл: на 100мл, змішують 10мл 5% BSA/PBS, 0,5мл 5% сухого молока Carnation® Instant Milk в PBS і 0,1мл 0,1M ортованадату натрію в 88,4мл TBST.
16. Поліклональні антитіла проти фосфотирозину кролика, SUGEN, Inc.
17. Анти-кролячі антитіла козла, кон'юговані з пероксидазою хрому, Biosource, Inc.
18. Розчин ABTS: на 1л, змішують 19,21г лимонної кислоти, 35,49г Na_2HPO_4 і 500мг ABTS з достатньою для одержання 1л кількістю dH_2O .

19. ABTS/ H_2O_2 : змішують 15мл розчину ABST з 2мкл H_2O_2 за п'ять хвилин до використання.

20. 0,2M HCl

Методика:

1. Покривають планшети ELISA 2мкг полі(glu-tyr) в 100мкл PBS, витримують протягом ночі при 4°C.
 2. Блокують планшет за допомогою 150мкл 5% BSA/PBS протягом 60хв.
 3. Промивають планшет двічі PBS, потім один раз 50мкл буфером Hepes pH7,4.
 4. Додають 50мкл розведеної кінази в усі ямки. (Очищену кіназу розводять буфером для розведення кінази. Кінцева концентрація повинна дорівнювати 10нг/ямку.)
 5. Додають 25мкл досліджуваної сполуки (в 4% ДМСО) або один тільки ДМСО (4% в dH_2O) для контролів на планшеті.
 6. Інкубують суміш кіназа/сполука протягом 15 хвилин.
 7. Додають 25мкл 40mM $MnCl_2$ у ямки негативного контролю.
 8. Додають 25мкл суміші ATP/ $MnCl_2$ в усі інші ямки (за винятком негативних контролів). Інкубують протягом 5хв.
 9. Додають 25мкл 500mM EDTA для припинення реакції.
 10. Промивають планшет 3×TBST.
 11. Додають 100мкл поліклональних анти-Ptyr кролика, розведених 1:10000 у буфері для розведення антитіл, у кожен ямку. Інкубують при струшуванні при кімнатній температурі протягом однієї години.
 12. Промивають планшет 3×TBST.
 13. Розводять кон'юговані анти-кролячі антитіла HRP Biosource 1:6000 у буфері для розведення антитіл. Додають 100мкл на ямку й інкубують при кімнатній температурі, при струшуванні, протягом однієї години.
 14. Промивають планшет 1X PBS.
 15. Додають 100мкл розчину ABTS/ H_2O_2 у кожен ямку.
 16. Якщо це необхідно, реакцію зупиняють, додаючи 100мкл 0,2M HCl на ямку.
 17. Зчитують планшет на зчитувальному пристрої Dynatech MR7000 ELISA з фільтром для дослідження при 410nm і еталонним фільтром при 630nm.
- Аналіз вбудовування BrdU
- У наступних аналізах використовують клітини, модифіковані за допомогою генної інженерії й експресуючі заданий рецептор, а потім оцінюють вплив сполуки, що представляє інтерес, на активність індукованого лігандом синтезу ДНК шляхом визначення вбудовування BrdU у ДНК.
- Наступні речовини, реагенти й методики є загальними для кожного з наступних аналізів вбудовування BrdU. Відмінності при конкретних аналізах відзначаються.
- Загальні речовини й реагенти:
1. Відповідний ліганд.
 2. Відповідні клітини, одержані за допомогою генної інженерії.

3. Маркуючий реагент для BrdU: 10мМ, в PBS, pH7,4 (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, 1N).

4. FixDenat: фіксує розчин (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, 1N).

5. Анти-BrdU-POD: моноклональне антитіло миші, кон'югване з пероксидазою (Chemicon, Temecula, CA).

6. Розчин субстрату TMB: тетраметилбензидин (TMB, готовий для використання, Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, 1N).

7. Промивний розчин PBS: 1X PBS, pH7,4.

8. Альбумін, бичачий (BSA), порошок фракції V (Sigma Chemical Co., USA).

Загальна методика:

1. Клітини висівають у кількості 8000клітин/ямку в 10% CS, 2мМ Gln в DMEM. в 96-ямковому планшети. Клітини інкубують протягом ночі при 37°C в 5% CO₂.

2. Через 24 години клітини промивають PBS, а потім відмивають від сироватки в безсироватковому середовищі (0% CS DMEM з 0,1% BSA) протягом 24 годин.

3. У день 3, відповідний ліганд і досліджувану сполуку додають до клітин одночасно. У ямки з негативним контролем додають тільки безсироваткове DMEM з 0,1% BSA; у ямки із клітинами позитивного контролю додають ліганд, але не додають досліджувану сполуку. Досліджувані сполуки приготують у безсироватковому DMEM з лігандом в 96-ямковому планшети й здійснюють серійне розведення для 7 досліджуваних концентрацій.

4. Через 18 годин активації ліганду додають розведений маркуючий реагент BrdU (1:100 в DMEM, 0,1% BSA) і клітини інкубують з BrdU (кінцева концентрація дорівнює 10мкМ) протягом 1,5 години.

5. Після інкубування з маркуючим реагентом середовище видаляють декантуванням і промиванням перевернутого планшета на паперовому рушнику. Додають розчин FixDenat (50мкл/ямку) і планшети інкубують при кімнатній температурі протягом 45 хвилин на планшетному шейкері.

6. Розчин FixDenat видаляють декантуванням і промиванням перевернутого планшета на паперовому рушнику. Додають молоко (5% сухе молоко в PBS, 200мкл/ямку) як блокуючий розчин і планшети інкубують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі на планшетному шейкері.

7. Блокуючий розчин видаляють декантуванням і ямки промивають один раз PBS. Додають розчин анти-BrdU-POD (1:200 розведення в PBS, 1% BSA, 50мкл/ямку) і планшети інкубують протягом 90 хвилин при кімнатній температурі на планшетному шейкері.

8. Кон'югат антитіла видаляють декантуванням і промиванням ямок 5 разів PBS, і планшети сушать перевертанням і промиванням на паперовому рушнику.

9. Додають розчин субстрату TMB (100мкл/ямку) і інкубують протягом 20 хвилин при кімнатній температурі на планшетному шейкері доти, поки прояв кольорів не стане достатнім для фотометричного детектування.

10. Коефіцієнт поглинання зразків вимірюють при 410нМ (в "двоххвильовому" режимі, з фільтром, який зчитує при 490нм, як еталонний довжині хвилі) на пристрої для зчитування планшетів Dynatech ELISA.

Аналіз HGF-індукованого вбудовування BrdU

Речовини й реагенти:

1. Рекомбінантний HGF людини (Cat. №249-HG, R&D Systems, Inc USA).

2. Клітини ВхРС-3 (ATCC CRL-1687).

Інші речовини й реагенти такі, як зазначено вище.

Методика:

1. Клітини висівають у кількості 9000клітин/ямку в RPMI 10% FBS, в 96-ямковому планшети. Клітини інкубують протягом ночі при 37°C в 5% CO₂.

2. Через 24 години клітини промивають PBS, а потім відмивають від сироватки в 100мкл безсироваткового середовища (RPMI з 0,1% BSA) протягом 24 годин.

3. У день 3, 25мкл, що містять ліганд (приготовлений при 1мкг/мл в RPMI з 0,1% BSA; кінцева концентрація HGF дорівнює 200нг/мл), і досліджувані сполуки додають до клітин. У ямки негативних контролів додають 25мкл безсироваткового RPMI тільки з 0,1% BSA; у ямки із клітинами позитивних контролів додають ліганд (HGF), але не додають досліджувану сполуку. Досліджувані сполуки приготують при 5-кратному перевищенні їхньої кінцевої концентрації в безсироватковому RPMI з лігандом, в 96-ямковому планшети, і здійснюють серійне розведення з одержанням 7 досліджуваних концентрацій. Як правило, найвища кінцева концентрація досліджуваної сполуки дорівнює 100мкМ, і використовують розведення 1:3 (тобто діапазон кінцевих концентрацій досліджуваної сполуки становить 0,137-100мкМ).

4. Через 18 годин активації ліганду додають 12,5мкл розведеного маркуючого реагенту для BrdU (1:100 в RPMI, 0,1% BSA) у кожен ямку й клітини інкубують з BrdU (кінцева концентрація дорівнює 10мкМ) протягом 1 години.

5. Аналогічно загальній методиці.

6. Аналогічно загальній методиці.

7. Блокуючий розчин видаляють декантуванням і ямки промивають один раз PBS. Додають розчин анти-BrdU-POD (розведення 1:100 в PBS, 1% BSA) (100мкл/ямку) і планшети інкубують протягом 90 хвилин при кімнатній температурі на планшетному шейкері.

8. Аналогічно загальній методиці.

9. Аналогічно загальній методиці.

10. Аналогічно загальній методиці.

Аналіз клітинного аутофосфорилювання HGFR

У цьому аналізі використовують клітини A549 (ATCC). Клітини висівають у ростове середовище (RPMI+10% FBS) в 96-ямкові планшети й культивують протягом ночі при 37°C для прикріплення. Клітини піддають впливу виснаженого середовища (RPMI+0,05% BSA). У планшети додають розведені інгібітори й інкубують при 37°C протягом 1 години. Потім клітини стимулюють додаванням 40нг/мл HGF протягом 15 хвилин. Клітини промивають один раз 1мМ Na₃VO₄ в HBSS, а потім лізують.

Лізати розбавляють 1мм Na_3VO_4 в HBSS і переносять в 96-ямковий планшет, покритий антикролячим антитілом козла (Pierce), який попередньо покривають антитілом анти-HGFR (Zymed Laboratories). Планшети інкубують протягом ночі при 4°C і промивають 1% Tween 20 в PBS сім разів. HRP-PY20 (Santa Cruz) розводять і додають до планшетів протягом 30 хвилин інкубування. Потім планшети знову промивають і додають субстрат TMB пероксидази (Kirkegaard & Perry) і інкубують протягом 10 хвилин. Потім реакцію припиняють додаванням 0,09N H_2SO_4 . Планшети вимірюють при OD-450nm, використовуючи спектрофотометр. Значення IC_{50} обчислюють по одержаній кривій з використанням чотирипараметричного аналізу.

Сполуки за даним винаходом вимірюють на активність інгібування HGFR; дані показані в кож-

ному прикладі. Дані по Кі одержують із використанням безперервного спектрофотометричного аналізу зв'язування HGFR, і дані по IC_{50} одержують із використанням аналізу клітинного аутофосфорилування HGFR, які обидва описані вище.

Хоча даний винахід ілюструється з посиланнями на конкретні й переважні варіанти здійснення, фахівці в даній галузі помітять, що зміни й модифікації можуть бути пророблені за допомогою рутинних експериментів і здійснення винаходу. Таким чином, даний винахід, як передбачається, не обмежується попереднім описом, але повинен визначатися прикладеною формулою винаходу і її еквівалентами.

Всі посилання, цитовані тут, включаючи будь-які пріоритетні документи, тим самим включаються як посилання у всій їхній повноті.