



одним - чотирма замісниками, представленими  $R^5$ , і згадані гетероциклоалкільні і циклоалкільні групи  $W$  є, необов'язково, заміщеними одним - двома замісниками, представленими  $R^6$ ;

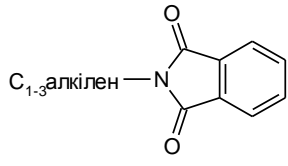
$R^1$  вибирають з групи, що містить водень,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл і арил;

$R^2$  вибирають з групи, що містить галоген, необов'язково заміщений  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $NC$ ,  $N(R^3)_2$ ,  $OR^3$ ,  $CO_2R^3$ ,  $C(O)N(R^3)_2$ ,  $C(O)R^3$ ,  $N(R^1)COR^3$ ,  $N(R^1)C(O)OR^3$ ,  $N(R^3)C(O)OR^3$ ,  $N(R^3)C(O)C_{1-3}$  алкілен $C(O)R^3$ ,  $N(R^3)C(O)C_{1-3}$  алкілен $C(O)OR^3$ ,  $N(R^3)C(O)C_{1-3}$  алкілен $SO_2NR^3$ ,  $C_{1-3}$  алкілен $OR^3$  і  $SR^3$ ;

$R^3$  вибирають з групи, що містить водень,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл, циклоалкіл, арил, гетероарил,  $SO_2R^4$ ,  $C_{1-6}$  алкіл, заміщений одним або більшою кількістю замісників, таких як галоген, гідрокси, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл,  $N(R^4)_2$  і  $SO_2R^4$ ,  $C_{1-3}$  алкіленарил,  $C_{1-3}$  алкіленгетероарил,  $C_{1-3}$  алкілен $C_{3-8}$  гетероциклоалкіл,  $C_{1-3}$  алкілен $SO_2$ арил, необов'язково заміщений  $C_{1-3}$  алкілен $N(R^4)_2$ ,  $OCF_3$ ,  $C_{1-3}$  алкілен $N(R^4)_3^+$ ,  $C_{3-8}$  гетероциклоалкіл і  $CH(C_{1-3}$  алкілен $N(R^4)_2)_2$ , або дві  $R^3$  групи, узяті разом, утворюють необов'язково заміщене 3-6-членне аліфатичне кільце;

$R^4$  вибирають з групи, що містить водень,  $C_{1-6}$  алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил,  $C_{1-3}$  алкіленарил і  $SO_2C_{1-6}$  алкіл, або дві  $R^4$  групи, узяті разом, утворюють необов'язково заміщене 3-6-членне кільце;

$R^5$  вибирають з групи, що містить  $C_{1-6}$  алкіл, арил,  $N(R^3)_2$ ,  $OR^3$ , галоген,  $N_3$ ,  $CN$ ,  $C_{1-3}$  алкіленарил,  $C_{1-3}$  алкілен $N(R^3)_2$ ,  $C(O)R^3$  і



$R^6$  вибирають з групи, що містить галоген і  $C_{1-6}$  алкіл; і

її фармацевтично прийнятними солями, проліками або сольватами.

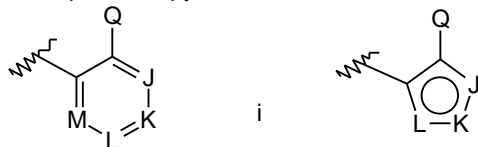
2. Спосіб згідно з пунктом 1, в якому

$X^1$  і  $X^2$  є  $-N(H)-$ ;

$Y$  є  $O$  або  $S$ ;

$W$  є гетероарилом, що містить принаймні два гетероатоми, що вибирають з групи, яка включає  $N$ ,  $O$ , і  $S$ , згадане кільце є, необов'язково, заміщеним від одного до чотирьох замісників, що вибирають з групи, яка включає  $C_{1-6}$  алкіл, арил,  $N(R^3)_2$ ,  $OR^3$  і галоген;

$Z$  вибирають з групи, що містить



в яких  $Q$  вибирають з групи, що містить водень,  $OR^3$ ,  $SR^3$  і  $N(R^3)_2$ ;

$J$  вибирають з групи, що містить  $CR^{20}$ ,  $NR^{20}$ ,  $O$  і  $S$ ;

$K$  вибирають з групи, що містить  $CR^{21}$ ,  $NR^{21}$ ,  $O$  і  $S$ ;

$L$  вибирають з групи, що містить  $CR^{22}$ ,  $NR^{22}$ ,  $O$  і  $S$ ;

$M$  вибирають з групи, що містить  $CR^{23}$ ,  $NR^{23}$ ,  $O$  і  $S$ ;

де  $R^{20}$ ,  $R^{21}$  і  $R^{22}$  кожен, незалежно, вибирають з групи, що містить нуль, водень, галоген, необов'язково заміщений  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $NC$ ,  $N(R^{25})_2$ ,  $OR^{25}$ ,  $CO_2R^{25}$ ,  $C(O)N(R^{25})_2$ ,  $C(O)R^{25}$ ,  $N(R^{24})COR^{25}$ ,  $N(R^{24})C(O)OR^{25}$ ,  $N(R^{25})C(O)OR^{25}$ ,  $N(R^{25})C(O)C_{1-3}$  алкілен $C(O)R^{25}$ ,  $N(R^{25})C(O)C_{1-3}$  алкілен $C(O)OR^{25}$ ,  $N(R^{25})C(O)C_{1-3}$  алкілен $NHC(O)OR^{25}$ ,  $N(R^{25})C(O)C_{1-3}$  алкілен $SO_2NR^{25}$ ,  $CF_3$ ,  $C_{1-3}$  алкілен $N(R^{25})SO_2$ арил,  $C_{1-3}$  алкілен $N(R^{25})SO_2$ гетероарил,  $C_{1-3}$  алкілен $N(R^{25})SO_2$ гетероарил,  $C_{1-3}$  алкілен $OC_{1-3}$  алкіленарил,  $C_{1-3}$  алкілен $N(R^{25})C_{1-3}$  алкіленарил,  $C_{1-3}$  алкілен $N(R^{25})C_{1-3}$  алкіленгетероарил,  $C_{1-3}$  алкілен $N(R^{25})C(O)R^7$ ,  $C_{1-3}$  алкілен $N(R^{25})C(O)C_{1-3}$  алкілен $OR^{25}$ ,  $C_{1-3}$  алкілен $N(R^{25})C(O)$ арил,  $C_{1-3}$  алкілен $N(R^{25})C(O)C_{1-3}$  алкілен $N(R^{25})_2$ ,  $C_{1-3}$  алкілен $N(R^{25})C(O)$ гетероарил,  $C_{1-3}$  алкілен $OR^{25}$  і  $SR^{25}$ ;

$R^{23}$  вибирають з групи, що містить нуль, водень, необов'язково заміщений  $C_{1-6}$  алкіл і галоген;

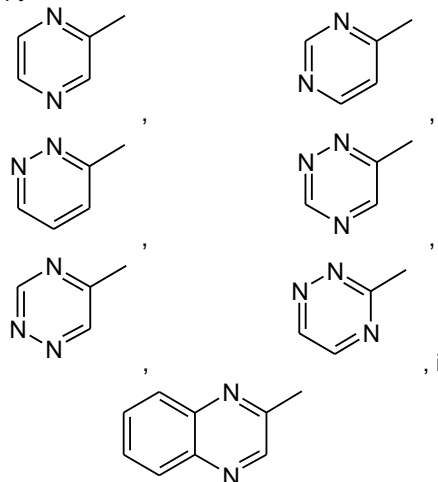
$R^{24}$  вибирають з групи, що містить водень,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл і арил;

$R^{25}$  вибирають з групи, що містить водень,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл, циклоалкіл, гетероцикл, арил, гетероарил,  $SO_2R^{26}$  і  $C_{1-6}$  алкіл, заміщений галогеном, гідрокси, арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом,  $N(R^{26})_2$  або  $SO_2R^{26}$ , і

$R^{26}$  вибирають з групи, що містить водень,  $C_{1-6}$  алкіл, циклоалкіл, арил і  $SO_2C_{1-6}$  алкіл, або дві  $R^4$  групи, узяті разом, утворюють необов'язково заміщене 3-6-членне кільце.

3. Спосіб згідно з пунктом 2, в якому  $W$  вибирають з групи, що містить піридазиніл, піримідиніл, піразиніл і триазиніл, необов'язково заміщений від одного до чотирьох замісників, що вибирають з групи, яка включає необов'язково заміщений  $C_{1-6}$  алкіл, арил,  $N(R^3)_2$ ,  $OR^3$  і галоген.

4. Спосіб згідно з пунктом 2, в якому  $W$  вибирають з групи, що містить



5. Спосіб згідно з пунктом 2, в якому

$J$  вибирають з групи, що містить  $CR^{20}$  і  $NR^{20}$ , де  $R^{20}$  є нулем, воднем, необов'язково заміщеним  $C_{1-6}$  алкілом і галогеном;

$K$  вибирають з групи, що містить  $CR^{21}$  і  $NR^{21}$ ;

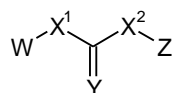
$L$  вибирають з групи, що містить  $CR^{22}$  і  $NR^{22}$ ; і

один з  $R^{21}$  і  $R^{22}$  є воднем і інший є замісником, що вибирають з групи, яка включає  $\text{CO}_2R^{25}$ ,  $\text{C(O)N(R}^{25})_2$ ,  $\text{C(O)R}^{25}$ ,  $\text{N(R}^{24})\text{COR}^{25}$ ,  $\text{N(R}^{24})\text{C(O)OR}^{25}$ ,  $\text{N(R}^{25})\text{C(O)OR}^{25}$ ,  $\text{N(R}^{25})\text{C(O)C}_{1-3}\text{алкіленC(O)R}^{25}$ ,  $\text{N(R}^{25})\text{C(O)C}_{1-3}\text{алкіленC(O)OR}^{25}$ ,  $\text{N(R}^{25})\text{C(O)C}_{1-3}\text{алкіленOR}^{25}$ ,  $\text{N(R}^{25})\text{C(O)C}_{1-3}\text{алкіленNHC(O)OR}^{25}$ ,  $\text{N(R}^{25})\text{C(O)C}_{1-3}\text{алкіленSO}_2\text{NR}^{25}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_{1-3}\text{алкіленN(R}^{25})\text{SO}_2\text{арил}$ ,  $\text{C}_{1-3}\text{алкіленN(R}^{25})\text{SO}_2\text{гетероарил}$ ,  $\text{C}_{1-3}\text{алкіленOC}_{1-3}\text{алкіленарил}$ ,  $\text{C}_{1-3}\text{алкіленN(R}^{25})\text{C}_{1-3}\text{алкіленарил}$ ,  $\text{C}_{1-3}\text{алкіленN(R}^{25})\text{C}_{1-3}\text{алкіленгетероарил}$ ,  $\text{C}_{1-3}\text{алкіленN(R}^{25})\text{C(O)R}^7$ ,  $\text{C}_{1-3}\text{алкіленN(R}^{25})\text{C(O)C}_{1-3}\text{алкіленOR}^2$ ,  $\text{C}_{1-3}\text{алкіленN(R}^{25})\text{C(O)арил}$ ,  $\text{C}_{1-3}\text{алкіленN(R}^{25})\text{C(O)C}_{1-3}\text{алкіленN(R}^{25})_2$ ,  $\text{C}_{1-3}\text{алкіленN(R}^{25})\text{C(O)гетероарил}$ ,  $\text{C}_{1-3}\text{алкіленOR}^{25}$  і  $\text{SR}^{25}$ .

6. Спосіб згідно з пунктом 2, в якому W є піразином.

7. Спосіб згідно з пунктом 1, в якому  $X^1$  є нулем,  $X^2$  є -N(H)-, Y є O і Z є воднем.

8. Спосіб активізації клітин у суб'єкта, що зазнає хіміотерапевтичного або радіотерапевтичного лікування медичного стану, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) в комбінації з хіміотерапевтичним агентом, радіотерапевтичним агентом або їх сумішшю, де згадана сполука формули (I) має структурну формулу



в якій  $X^1$  є нулем, -O-, -S-, -CH<sub>2</sub>- або -N(R<sup>1</sup>)-;

$X^2$  є -O-, -S- або -N(R<sup>1</sup>)-;

Y є O або S; або Y представляє два атоми водню, приєднані до загального атома вуглецю;

W вибирають з групи, що містить гетероарил, арил, гетероциклоалкіл, циклоалкіл і C<sub>1-3</sub>залкіл, заміщений гетероарилом або арилом;

Z вибирають з групи, що містить водень, арил і гетероарил;

де згадані арильні групи W і Z є, необов'язково, заміщеними одним - чотирма замісниками, представленими R<sup>2</sup>, згадані гетероарильні групи W і Z є, необов'язково, заміщеними одним-чотирма замісниками, представленими R<sup>5</sup>, і згадані гетероциклоалкільні і циклоалкільні групи W є, необов'язково, заміщеними одним-двома замісниками, представленими R<sup>6</sup>;

R<sup>1</sup> вибирають з групи, що містить водень, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл і арил;

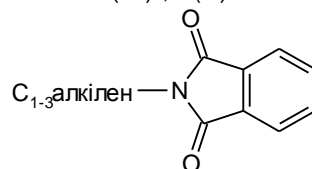
R<sup>2</sup> вибирають з групи, що містить галоген, необов'язково заміщений C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NC, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>3</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, C(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>3</sup>, N(R<sup>1</sup>)COR<sup>3</sup>, N(R<sup>1</sup>)C(O)OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)C(O)OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленC(O)R<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленC(O)OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленNHC(O)OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленSO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>, C<sub>1-3</sub>алкіленOR<sup>3</sup> і SR<sup>3</sup>;

R<sup>3</sup> вибирають з групи, що містить водень, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, циклоалкіл, арил, гетероарил, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений одним або більшою кількістю замісників, таких як галоген, гідрокси, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> і SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, C<sub>1-3</sub>алкіленарил, C<sub>1-3</sub>алкіленгетероарил, C<sub>1-3</sub>алкіленC<sub>3-8</sub>гетероциклоалкіл, C<sub>1-3</sub>алкі-

ленSO<sub>2</sub>арил, необов'язково заміщений C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>4</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, C<sub>3-8</sub>гетероциклоалкіл і CH(C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, або дві R<sup>3</sup> групи, узяті разом, утворюють необов'язково заміщене 3-6-членне аліфатичне кільце;

R<sup>4</sup> вибирають з групи, що містить водень, C<sub>1-6</sub>алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил, C<sub>1-3</sub>алкіленарил і SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкіл, або дві R<sup>4</sup> групи, узяті разом, утворюють необов'язково заміщене 3-6-членне кільце;

R<sup>5</sup> вибирають з групи, що містить C<sub>1-6</sub>алкіл, арил, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>3</sup>, галоген, N<sub>3</sub>, CN, C<sub>1-3</sub>алкіленарил, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>3</sup> і



R<sup>6</sup> вибирають з групи, що містить галоген і C<sub>1-6</sub>алкіл; і її фармацевтично прийнятної солі, проліків або сольватів.

9. Спосіб згідно з пунктом 8, який надалі включає введення одного або більшої кількості цитокінів, лімфокінів, факторів росту або інших гематопоетичних факторів.

10. Спосіб згідно з пунктом 8, в якому:

$X^1$  і  $X^2$  є -N(H)-;

Y є O або S;

W є гетероарилом, що містить принаймні два гетероатоми, які вибирають з групи, яка включає N, O і S, згадане кільце є, необов'язково, заміщеним від одного до чотирьох замісників, що вибирають з групи, яка включає C<sub>1-6</sub>алкіл, арил, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>3</sup> і галоген;

Z вибирають з групи, що містить



в яких

Q вибирають з групи, що містить водень, OR<sup>3</sup>, SR<sup>3</sup> і N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>;

J вибирають з групи, що містить CR<sup>20</sup>, NR<sup>20</sup>, O і S;

K вибирають з групи, що містить CR<sup>21</sup>, NR<sup>21</sup>, O і S;

L вибирають з групи, що містить CR<sup>22</sup>, NR<sup>22</sup>, O і S;

M вибирають з групи, що містить CR<sup>23</sup>, NR<sup>23</sup>, O і S;

де R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, і R<sup>22</sup> кожен, незалежно, вибирають з групи, що містить нуль, водень, галоген, необов'язково заміщений C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NC, N(R<sup>25</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>25</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>25</sup>, C(O)N(R<sup>25</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>25</sup>, N(R<sup>24</sup>)COR<sup>25</sup>, N(R<sup>24</sup>)C(O)OR<sup>25</sup>, N(R<sup>25</sup>)C(O)OR<sup>25</sup>, N(R<sup>25</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленC(O)R<sup>25</sup>, N(R<sup>25</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленC(O)OR<sup>25</sup>, N(R<sup>25</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленNHC(O)OR<sup>25</sup>, N(R<sup>25</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленSO<sub>2</sub>NR<sup>25</sup>, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>25</sup>)SO<sub>2</sub>арил, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>25</sup>)SO<sub>2</sub>гетероарил, C<sub>1-3</sub>алкіленOC<sub>1-3</sub>алкіленарил, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>25</sup>)C<sub>1-3</sub>алкіленарил, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>25</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>25</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленOR<sup>25</sup>, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>25</sup>)C(O)арил, C<sub>1-3</sub>

алкіленN(R<sup>25</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>25</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>1-3</sub> алкіленN(R<sup>25</sup>)C(O)гетероарил, C<sub>1-3</sub>алкіленOR<sup>25</sup> і SR<sup>25</sup>;

R<sup>23</sup> вибирають з групи, що містить нуль, водень, необов'язково заміщений C<sub>1-6</sub>алкіл і галоген;

R<sup>24</sup> вибирають з групи, що містить водень, C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл і арил;

R<sup>25</sup> вибирають з групи, що містить водень, C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, циклоалкіл, гетероцикл, арил, гетероарил, SO<sub>2</sub>R<sup>26</sup> і C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений галогеном, гідрокси, арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом, N(R<sup>26</sup>)<sub>2</sub> або SO<sub>2</sub>R<sup>26</sup>; і

R<sup>26</sup> вибирають з групи, що містить водень, C<sub>1-6</sub> алкіл, циклоалкіл, арил і SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкіл, або дві R<sup>4</sup> групи, узяті разом, утворюють необов'язково заміщене 3-6-членне кільце.

11. Спосіб згідно з пунктом 10, в якому W вибирають з групи, що містить піридазиніл, піримідиніл, піразиніл і триазиніл, необов'язково заміщений від одного до чотирьох замісників, що вибирають з групи, яка включає необов'язково заміщений C<sub>1-6</sub>алкіл, арил, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>3</sup>, C<sub>1-3</sub> алкіленарил, C<sub>1-3</sub>алкіленгетероарил, C<sub>1-3</sub>алкіленC<sub>3-8</sub> гетероциклоалкіл, C<sub>1-3</sub>алкіленSO<sub>2</sub>арил, необов'язково заміщений C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, C<sub>1-3</sub> алкіленN(R<sup>4</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, C<sub>3-8</sub>гетероциклоалкіл, CH(C<sub>1-3</sub> алкіленN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub> і галоген.

12. Спосіб згідно з пунктом 10, в якому J вибирають з групи, що містить CR<sup>20</sup> і NR<sup>20</sup>, де R<sup>20</sup> є нулем, воднем, необов'язково заміщеним C<sub>1-6</sub>алкілом і галогеном;

K вибирають з групи, що містить CR<sup>21</sup> і NR<sup>21</sup>;

L вибирають з групи, що містить CR<sup>22</sup> і NR<sup>22</sup>; і

один з R<sup>21</sup> і R<sup>22</sup> є воднем і інший є замісником, що вибирають з групи, яка включає CO<sub>2</sub>R<sup>25</sup>, C(O)N(R<sup>25</sup>), C(O)R<sup>25</sup>, N(R<sup>24</sup>)COR<sup>25</sup>, N(R<sup>24</sup>)C(O)OR<sup>25</sup>, N(R<sup>25</sup>)C(O)OR<sup>25</sup>, N(R<sup>25</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub> алкіленC(O)R<sup>25</sup>, N(R<sup>25</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленC(O)R<sup>25</sup>, N(R<sup>25</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленOR<sup>25</sup>, N(R<sup>25</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub> алкіленNHC(O)OR<sup>25</sup>, N(R<sup>25</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub> алкіленSO<sub>2</sub>NR<sup>25</sup>, C<sub>1-3</sub>алкіленOR<sup>25</sup>, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-3</sub> алкіленN(R<sup>25</sup>)SO<sub>2</sub>арил, C<sub>1-3</sub> алкіленN(R<sup>25</sup>)SO<sub>2</sub>гетероарил, C<sub>1-3</sub>алкілен OC<sub>1-3</sub>алкіленарил, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>25</sup>)C<sub>1-3</sub> алкіленарил, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>25</sup>)C<sub>1-3</sub> алкіленгетероарил, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>25</sup>)C(O)R<sup>3</sup>, C<sub>1-3</sub> алкіленN(R<sup>25</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленOR<sup>3</sup>, C<sub>1-3</sub> алкіленN(R<sup>25</sup>)C(O)арил, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>25</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub> алкіленN(R<sup>25</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>25</sup>)C(O)гетероарил і SR<sup>25</sup>.

13. Спосіб згідно з пунктом 10, в якому W є піразинілом.

14. Спосіб згідно з пунктом 8, в якому хіміотерапевтичний агент вибирають з групи, що містить алкілюючий агент, антиметаболіт, гормон або його антагоніст, радіоізотоп, антитіло і їх суміші.

15. Спосіб згідно з пунктом 8, в якому радіотерапевтичний агент вибирають з групи, що містить гама-випромінювання, рентгенівське випромінювання, ультрафіолетове світло, видиме світло, інфрачервоне випромінювання і мікрохвильове випромінювання.

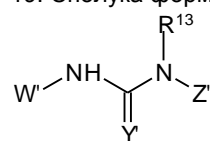
16. Спосіб згідно з пунктом 8, в якому станом є рак, що вибирають з групи, яка включає проктологічний рак, рак голови і шиї, рак підшлункової залози, рак грудей, рак шлунку, рак крові, рак вульви, лейкемію, лімфому, меланому, карцино-

му ренальних клітин, рак яєчників, рак мозку, остеосаркому і карциному легенів.

17. Спосіб згідно з пунктом 8, в якому станом є рак, що вибирають з групи, яка включає міксоїдний і круглоклітинний рак, місцеворозповсюджену карциному, метастатичний рак, саркому Евінга, метастази раку, лімфометастази, пласкоклітинну карциному, езофагіальну пласкоклітинну карциному, оральну карциному, множинну мієлому, гостру лімфолейкемію, гостру нелімфолейкемію, хронічну лімфолейкемію, хронічну мієлоцитолоейкемію, лейкоз ворсистих клітин, ефузію лімфому (лімфома порожнини), лімфому тимусу, рак легенів, дрібноклітинну карциному, шкірну Т-клітинну лімфому, лімфому Ходжкіна, неходжкінську лімфому, рак кори надниркової залози, АСТН-продуковані пухлини, недрібноклітинний рак, рак грудей, дрібноклітинну карциному, карциному з епітелію протоків, рак шлунка, рак товстої кишки, проктологічний рак, поліпи обумовлені колоректальною неоплазією, рак підшлункової залози, рак печінки, рак крові, первинний підшкірний рак крові, інвазивну перехідно-клітинну карциному крові, м'язово-інвазивний рак крові, рак простати, карциному яєчників, первинні періотенеальні епітеліальні неоплазми, цервікальну карциному, матковий ендометріальний рак, вагінальний рак, рак вульви, рак матки і солідні пухлини в яєчникових фолікулах, яєчковий рак, рак пенісу, гіпернефроїдний рак, внутрішньомозковий рак, нейробластоми, астроцитарний рак мозку, гліому, метастатичний рак інвазивних клітин центральної нервової системи, остеому і остеосаркому, злоякісну меланому, прогресуючий рак в кератиноцитах шкіри людини, пласкоклітинний рак, рак щитовидної залози, ретинобластоми, нейробластоми, перітонеальний випіт, злоякісний плевральний випіт, мезотеліому, рак Вілмса, рак жовчного міхура, трофобластичний неоплазм, гемангіоперицитому і саркому Капоші.

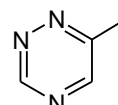
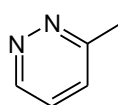
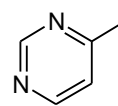
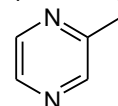
18. Спосіб згідно з пунктом 8, в якому лікування призначають при запаленні, що вибирають з групи, яка включає ревматоїдний артрит, псоріаз, вітіліго, грануломатоз Вегенера і системний еритематозний вовчак.

19. Сполука формули



в якій Y' є O або S;

W' вибирають з групи, що містить

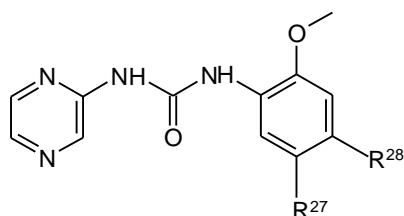


(Chk1) в клітині, що включає стадію взаємодії

клітини з ефективною кількістю сполуки згідно з пунктом 19.

27. Спосіб активізації клітин у суб'єкта, що зазнає хіміотерапевтичного або радіотерапевтичного лікування медичного стану, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з пунктом 19 в комбінації з хіміотерапевтичним агентом, радіотерапевтичним агентом або їх сумішшю.

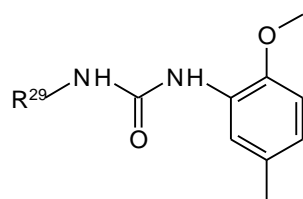
28. Сполука формули



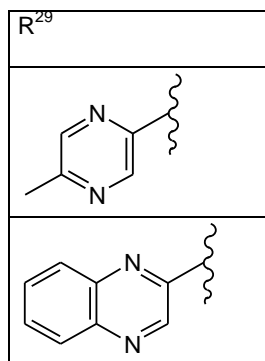
в якій  $R^{27}$  і  $R^{28}$  є

$R^{27}$	$R^{38}$
H	
H	
H	
CH3	H
H	
H	
	H
	H

або

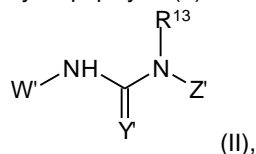


в якій  $R^{29}$  є



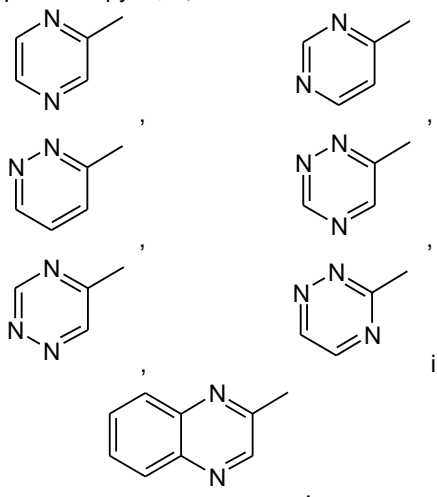
29. Сполука, що вибирають з групи, яка містить:  
 N-(2-диметиламіно-1-фенілетил)-3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]-бензамін;  
 N-(1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензамід;  
 N-(3-R-1-циклогексилметилпіролідін-3-іл)-3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензамід;  
 1-[2-(2-диметиламіноетокси)-5-метилфеніл]-3-піразин-2-ілсечовина;  
 1-[2-(3-диметиламінопропокси)-5-метилфеніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина;  
 1-(5-метилпіразин-2-іл)-3-[5-метил-2-(піридин-3-ілметокси)феніл]сечовина;  
 1-[2-(2-диметиламіно-1-диметиламінометилетокси)-5-метилфеніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина;  
 1-[5-метил-2-(2-S-1-метилпіролідін-2-ілметокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина;  
 1-{5-метил-2-[2-(1-метилпіролідін-2-іл)етокси]феніл}-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина;  
 1-{5-метил-2-(1-метилпіперидин-4-ілокси)феніл}-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина;  
 1-[5-метил-2-(3-(S)-1-метилпіперидин-3-ілметокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина;  
 1-[5-метил-2-(3-(R)-1-метилпіперидин-3-ілметокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина;  
 1-[5-метил-2-(1-метилпіперидин-2-ілметокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина;  
 1-[5-метил-2-(1-метилпіперидин-3-ілокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина;  
 1-[5-метил-2-(1-метилпіперидин-3-ілметокси)феніл]-3-хіноксалін-2-ілсечовина;  
 1-[5-метил-2-(піперидин-3-ілметокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина;  
 1-[5-фтор-2-(1-метилпіперидин-3-ілметокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина;  
 1-[5-фтор-2-(1-метилпіперидин-4-ілокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина;  
 1-[4-фтор-2-(1-метилпіперидин-4-ілокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина;  
 1-(2-метокси-4-метиламінометилфеніл)-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина;  
 1-(4-[(фуран-3-ілметил)аміно]метил)-2-метоксифеніл)-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина і  
 1-{2-метокси-4-[(4-метоксибензиламіно)метил]феніл}-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина.

30. Композиція, що містить сполуку формули (II) і фармацевтично прийнятний носій, і згадана сполука формули (II) має формулу

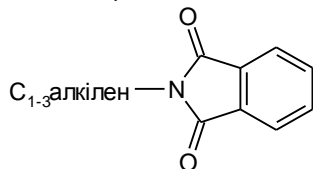


в якій Y' є O або S;

W' вибирають з групи, що містить

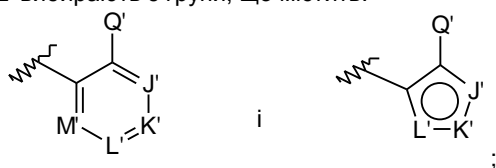


необов'язково заміщений від одного до чотирьох замісників, що вибирають з групи, яка включає C<sub>1-6</sub>алкіл, арил, N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>7</sup>, N<sub>3</sub>, CN, C(O)R<sup>7</sup>, C<sub>1-3</sub>алкіленарил, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>,



і галоген;

Z' вибирають з групи, що містить:



в яких:

Q' вибирають з групи, що містить водень, OR<sup>7</sup>, SR<sup>7</sup> і N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>; при умові, що Q' є воднем тільки тоді, коли принаймні один з J', K', L' і M' є N, O або S;

J' вибирають з групи, що містить C-R<sup>8</sup>, N-R<sup>8</sup>, O і S; K' вибирають з групи, що містить C-R<sup>9</sup>, N-R<sup>9</sup>, O і S;

L' вибирають з групи, що містить C-R<sup>10</sup>, N-R<sup>10</sup>, O і S;

M' вибирають з групи, що містить C-R<sup>11</sup>, N-R<sup>11</sup>, O і S, при умові, що Z є іншим ніж піридон;

де:

R<sup>7</sup>, незалежно, вибирають з групи, що містить водень, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, циклоалкіл, арил, гетероарил, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл, заміщений одним або більшою кількістю замісників, таких як галоген, гідрокси, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл, N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> і SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, C<sub>1-3</sub>алкіленарил, C<sub>1-3</sub>алкіленгетероарил, C<sub>1-3</sub>алкіленC<sub>3-8</sub>гетероциклоалкіл, C<sub>1-3</sub>алкіленSO<sub>2</sub>арил, необов'язково заміщений C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>12</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, C<sub>3-8</sub>гетероциклоалкіл, і CH(C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, або дві R<sup>7</sup> групи, узяті разом, утворюють необов'язково заміщене 3-6-членне аліфатичне кільце;

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, і R<sup>10</sup> кожен, незалежно, вибирають з групи, що містить нуль, водень, галоген, необов'язково заміщений C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NC, N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>7</sup>, N(R<sup>13</sup>)COR<sup>7</sup>, N(R<sup>13</sup>)C(O)OR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленC(O)R<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленC(O)OR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленOR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленNHC(O)OR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленSO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>, C<sub>1-3</sub>алкіленOR<sup>7</sup> і SR<sup>7</sup>, де R<sup>7</sup> є таким, як визначено вище;

R<sup>11</sup> вибирають з групи, що містить нуль, водень, необов'язково заміщений C<sub>1-6</sub>алкіл і галоген;

R<sup>12</sup> вибирають з групи, що містить водень, C<sub>1-6</sub>алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил, C<sub>1-3</sub>алкіленарил і SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкіл, або дві R<sup>12</sup> групи, узяті разом, утворюють необов'язково заміщене 3-6-членне кільце; і

R<sup>13</sup> вибирають з групи, що містить водень, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл і арил;

при умові, що коли Q' є воднем або OCH<sub>3</sub>, принаймні, один з R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> є іншим ніж водень, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> і галоген,

і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати.

Ця заявка витікає з попередньої заявки US з серійним номером №60/273,124, що подана 2 березня 2001.

Представлений винахід стосується сполук корисних для інгібування ферментів, що захищають і виправляють цілісність генетичного матеріалу. Більш особливо, представлений винахід стосується ряду, арил- і гетероарил-заміщених сечовин, способів одержання сполук і їх використання як терапевтичних агентів, наприклад, для лікування раку і інших захворювань, що характеризуються дефектами в реплікації деоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), сегрегації хромосому або ділені

клітин.

Важливою і значною ціллю охорони здоров'я є виявлення і розробка більш безпечних і більш ефективних лікарських засобів для лікування раку. Більшість хіміотерапевтичних агентів діють шляхом руйнування метаболізму ДНК, синтезу ДНК, транскрипції ДНК або функції мітотичного веретена, або шляхом збудження цілісності хромосомальної структури шляхом введення пошкоджень в ДНК. Ці процеси зачепують як нормальні клітини, так і ракові клітини. Підтримання цілісності ДНК є суттєвим для життєздатності клітини в нормальних групах клітин, тому, антиракові препарати мають

найнижчий терапевтичний індекс в будь-якому класі лікарських засобів.

Окрема клітина створює точну копію її хромосом і потім виділяє кожну копію в дві клітини під час процесу клітинного мітозу. Мітотичний цикл може бути розділений на три основні етапи: реплікація ДНК, сегрегація хромосоми і розділення клітини. Клітини мають чутливі механізми до підтримання порядку проходження цих стадій стосовно одна одної і для гарантування, що кожна стадія пройде з високою точністю. Ці чутливі механізми для цих процесів згадані як "критичні точки" [L. H. Hartwell et al., *Science*, Nov. 3, 1989, 246(4930):629-34].

Критичні точки клітинного циклу, як було описано, включають, принаймні, три різних класи поліпептидів. Кожен клас поліпептидів діє послідовно у відповідь на сигнали клітинного циклу або дефекти хромосомальних механізмів (Сагг, (1996) *Science*, 271:314-315). Одна з родин протеїнів детектує або є чутливою до uszkodження ДНК або ненормальності клітинного циклу. Ці сенсори включають Мутовані Атаксія-Телеангіектазія (Atm) і Ред-залежна Атаксія-Телеангіектазія (Atr) [Keegan et al., (1996) *Genes Dev.*, 10:2423-2437]. Інший клас поліпептидів підсилює і передає сигнал виявлений детектором і представлений Rad53 [Allen et al. (1994) *Genes Dev.*, 8:2416-2488] і Chk1. На додаток, ефектори клітинного циклу, такі як p53, медіують клітинну відповідь, включаючи, наприклад, затримку мітозу і/або мейозу і апоптозу.

Пошкодження ДНК може бути викликано лікарськими засобами, радіацією або може бути спонтанно згенерованим під час нормального метаболізму. Критичні точки пошкодження ДНК гарантують, що клітини з невідремонтованими пошкодженнями ДНК не приймають участь в фазі синтезу ДНК або мітозі доки хромосомальні uszkodження не будуть видалені. Затримка клітинного циклу може розширювати можливості відновлення ДНК і підвищення правильності ділення клітини. Ушкодження ДНК може бути встановлено через клітинний цикл. Критичні точки гарантують, що ріст клітин затримується в багатократних фазах клітинного циклу. Як результат, багатократні сигнальні шляхи клітинних циклів можуть закінчуватись під час активації клітин до агентів, що ушкоджують ДНК.

Багато інформації про розумінню функцій критичних точок клітинного циклу було встановлено з досліджень ракових ліній клітин. В багатьох випадках, ракові клітини втрачають ключові критичні точки клітинного циклу [Hartwell et al., *Science*, Dec. 16, 1994; 266(5192): 1821-8]. Повідомлялось, що ключовою стадією розвитку клітин у непластичний стан є набуття мутацій, що інактивують шляхи критичних точок клітинного циклу, такі як p53. [Weinberg, R. A. (1995) *Cell* 81:323-330; Levine, A. J. (1997) *Cell* 88: 3234-331]. Втрата цих критичних точок клітинного циклу призводить до невідповідної циклічної роботи пухлинних клітин у відповідності на ДНК ушкоджуючі агенти. Коли обумовлено клітинним стресом, таким як ДНК ушкодження, і клітинний цикл відбувається із зменшеною точністю, пухлинні клітини мають складності у зміні кінетики розвитку клітинного циклу. Таким чином, інгі-

бування і руйнування додаткових ДНК ушкоджень шляхів критичних точок може в подальшому підвищувати чутливість пухлинних клітин до антиракового лікування, такого як радіація і хіміотерапія.

Неракові тканини, які мають непошкоджені критичні точки клітинного циклу, зазвичай ізольовані від тимчасового руйнування окремого шляху критичної точки. Однак, пухлинні клітини, мають дефекти в шляхах, що контролюють розвиток клітинного циклу, так що пертурбації додаткових критичних точок, наприклад, ДНК ушкоджена критична точка, робить їх особливо чутливими до агентів, що ушкоджують ДНК. Наприклад, пухлинні клітини, що містять мутант p53 є дефективними як в G1 критичній точці ДНК пошкодження, так і в здатності підтримувати G2 критичну точку ДНК пошкодження. [Bunz et al., *Science*, Nov. 20, 1998; 282(5393): 1497-501; Levine]. Інгібітори критичних точок, що є цілком ініціювання G2 критичної точки або S фази критичної точки, як очікується, в подальшому задають шкоди здатності цих пухлинних клітин до ремонтування ДНК ушкодження і, таким чином, селективно вбивають їх поряд з нормальними клітинами. Таким чином, інгібітори критичних точок, як очікується, підвищують терапевтичний індекс, який є мірою ймовірності контролювання пухлини відносно ймовірності токсичності до нормальних клітин, як радіації, так і хіміотерапії.

Здатність інгібіторів критичних точок розширяти терапевтичний індекс може залежати від типу пухлини. Пухлини з дефектами клітинного циклу комплементарними до шляхів критичних точок ДНК ушкодження можуть бути найбільш чутливими до лікування інгібіторами. І навпаки, ДНК-РК інгібітори, інший відмінний клас потенційних терапевтичних агентів, як очікується, будуть робити пухлини чутливими незалежно від типу клітини. Системний підхід до використання інгібіторів критичних точок і ДНК-РК інгібіторів також може бути ефективним у лікуванні метастатичних захворювань, що не можуть лікуватись радіаційною терапією.

Протеїни критичних точок Atm і Atr, як припускають, ініціюють шлях передачі сигналу, що призводить до затримки клітинного циклу в присутності ДНК ушкодження або будь-якого блокування реплікації ДНК. Як було показано Atm відіграє значну роль у відповіді критичних точок ДНК ушкодження на іонізуючу радіацію (IR). У пацієнтів, що мають недостатню активність Atm, розвивається Атаксія-Телеангіектазія (А-Т). Симптомами А-Т є надзвичайна чутливість до іонізуючої радіації (IR), мізжочкова дегенерація, окулатенеоуз телеангіектазії, гонодні недоліки, імунodefіцит і підвищення ризику виникнення раку [Shiloh, *Eur. J. Hum. Genet* 1995; 3(2):116-38]. Фібробласти цих пацієнтів, як припускають, мають дефекти в G1, S і G2 критичних точках і є дефективними у їх відповіді на IR [Kastan et al., *Cell*, Nov. 13, 1992; 71(4): 587-97; Scott et al., *Int. J. Radiat. Biol.*, Dec, 1994; 66(6 Suppl): S157-63; і Beamish et al., *J. Biol. Chem.* Aug. 26, 1993; 271 (34):20486-93]. Таким чином, Atm можуть зчитувати двониткові ДНК ушкодження викликані IR і радіоміметичні лікарські засоби, і затримувати сигнал клітинного циклу, так що ушкодження можуть бути усунуті (відремонтовані).



Atr є протеїном критичної точки, що стимулюється агентами, які викликають руйнування двониткової ДНК, руйнування одониткової ДНК і агентами, що блокують випромінювання ДНК. Надмірна експресія Atr в м'язових клітинах на ізохромосомі 3q призводить до блокування диференціації, ненормальної кількості центросом, нестабільності хромосоми і анулює G1 затримку відповіді на IR [Smith et al., Nat. Genet., May 1998; 19(1): 39-46]. Надмірна експресія неактивної кінрази, домінуючого негативного мутанту Atr робить клітини чутливими до IR, ультрафіолетового світла (UV), MMS і цисплатину [Cliby et al., EMBO J. Jan. 2, 1998, 17 (1) :159-69 і Wright et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. U.S.A., Jun. 23, 1998; 95(13):7445-50]. Клітини з надмірною експресією, мутантний штаб Atr також руйнується затримкою G2 у відповідь на IR. На додаток, Atr обумовлені хромосомами в мейотичних клітинах, де руйнується ДНК і ненормальні структури ДНК зберігаються як результати процесу мейотичної рекомбінації [Keegan et al., Genes Dev. Oct. 1, 1996; 10(19): 433-37]. Atr, подібний Atm, також пошкоджує чутливість ДНК і агентів, що блокують реплікацію ДНК, оскільки ініціюється затримка клітинного циклу в G2 і S для ремонтування ДНК.

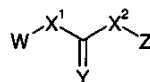
Chk1, як припускають, знаходиться нижче протеїнкіназ Atm і/або Atr в шляхах передачі сигналу критичної точки ушкодженні ДНК. [дивіться, Sanchez et al., Science, 1997; 277:1497-1501; U.S. Pat. No. 6,218,109]. В клітинах ссавців, Chk1 фосфорилуються у відповідь на агенти, що викликають пошкодження ДНК, включаючи IR, UV і гідроксисечовину [Sanchez et al., 1997; Lui et al., Genes Dev. 2000; 14:1448-1459]. Фосфорилування і активування Chk1 в клітинах ссавців залежить від Atm [Chen et al., 1999] і Atr [Lui et al., 2000]. В дрожах *S. pombe*, Chk1 також здається втягнутий у відповідь на IR і блокує реплікацію [Boddy et al., 1998; Walworth et al., 1993]. Крім того, Chk1 показав фосфорилування обох воронок [O'Connell et al., EMBO J. 1997; 16:545-554] і Pds1 [Sanchez et al., Science 1999; 286:1166-1171] продуктів гену відомих як важливі в контролі клітинного циклу. Ці дослідження показують, що Chk1 ссавця відіграє значну роль в обох Atm-залежних пошкодженнях критичної точки ДНК, що призводить до затримки в S фазі. Однак, роль Chk1 в S фазі реплікації критичної точки в клітинах ссавців повинна бути пояснена. Цікаво, Chk1 пастка мишей є ембріонально-летальною, таким чином запропонованою роллю Chk1 в організмі, що розвивається, на додаток до його ролі критичних точок є пошкодження ДНК.

Chk1 можуть викликати затримку G2 шляхом фосфорилування і інактивації Cdc25C, подвійно специфічною фосфатазою, що нормально дефосфорилує циклічний B/cdc2 як циклічний процес при мітозі [Fernery et al., Science, Sep. 5, 1997; 277(5331): 1495-7; Sanchez et al.; Matsuo et al.; і Blasina et al., Curr. Biol., Jan. 14, 1999; 9(1):1-10]. Цей механізм регулювання Cdc2 активності стимулює затримку клітинного циклу для запобігання входження клітин і мітоз при наявності пошкодження ДНК або нереплікуємих ДНК.

Представлений винахід стосується ефективних і селективних хіміосенсибілізуючих агентів

корисних у лікуванні захворювань і станів, що залежать від пошкодження ДНК або пошкодження реплікації ДНК. Представлені сполуки є інгібіторами реперкінази Chk1. Зокрема, арил- і гетероарил-заміщені сечовини демонструють значну активність у інгібуванні Chk1.

В одному з аспектів, представлений винахід стосується способу інгібування критичної точки кінрази Chk1, що полягає у стадії введення сполуки формули (I) або композиції, що її містить, об'єкту. Сполуки формули (I) мають структурну формулу:



(I)

в якій:

X<sup>1</sup> є нулем, -O-, -S-, -CH<sub>2</sub>- або -N(R<sup>1</sup>)-;

X<sup>2</sup> є -O-, -S-, або -N(R<sup>1</sup>)-;

Y є O або S; або =Y представляє два атоми водню приєднані до загального атому вуглецю;

W вибирають з групи, що містить гетероарил, арил, гетероциклоалкіл, циклоалкіл і C<sub>1-3</sub>алкіл заміщений гетероарилом або арилом; і

Z вибирають з групи, що містить водень, арил і гетероарил;

де згадані арильні групи W і Z є, необов'язково, заміщеними одним - чотирма замісниками представленими R<sup>2</sup>, згадані гетероарильні групи W і Z є, необов'язково, заміщеними одним - чотирма замісниками представленими R<sup>5</sup>, і згадані гетероциклоалкільні і циклоалкільні групи W є, необов'язково, заміщеними одним - двома замісниками представленими R<sup>6</sup>;

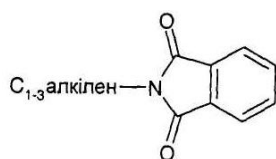
R<sup>1</sup> вибирають з групи, що містить водень, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл і арил;

R<sup>2</sup> вибирають з групи, що містить галоген, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NC, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>3</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, C(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)COR<sup>3</sup>, N(R<sup>1</sup>)C(O)OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)C(O)OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)C(O)-C<sub>1-3</sub>алкілен-C(O)R<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленC(O)OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкілен-OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)C(O)-C<sub>1-3</sub>алкілен-NHC(O)OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)C(O)-C<sub>1-3</sub>алкілен-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>, C<sub>1-3</sub>алкіленOR<sup>3</sup> і SR<sup>3</sup>;

R<sup>3</sup> вибирають з групи, що містить водень, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, циклоалкіл, арил, гетероарил, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл заміщений одним або більшою кількістю замісників, таких як галоген, гідрокси, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> і SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, C<sub>1-3</sub>алкіленарил, C<sub>1-3</sub>алкіленгетероарил, C<sub>1-3</sub>алкіленC<sub>3-8</sub>гетероциклоалкіл, C<sub>1-3</sub>алкіленSO<sub>2</sub>арил, необов'язково заміщений C<sub>1-3</sub>алкілен-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>4</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, C<sub>3-8</sub>гетероциклоалкіл і CH(C<sub>1-3</sub>алкіленM(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, або дві R<sup>3</sup> групи узяті разом утворюють, необов'язково, заміщене 3- - 6-членне аліфатичне кільце;

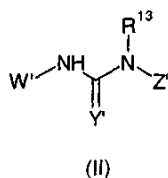
R<sup>4</sup> вибирають з групи, що містить водень, C<sub>1-6</sub>алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил, C<sub>1-3</sub>алкіленарил і SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкіл, або дві R<sup>4</sup> групи узяті разом утворюють, необов'язково, заміщене 3- - 6-членне кільце;

R<sup>5</sup> вибирають з групи, що містить C<sub>1-6</sub>алкіл, арил, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>3</sup>, галоген, N<sub>3</sub>, CN, C<sub>1-3</sub>алкіленарил, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>3</sup>, і



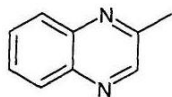
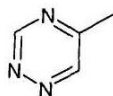
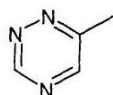
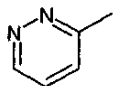
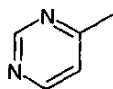
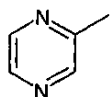
$R^6$  вибирають з групи, що містить галоген і  $C_{1-6}$  алкіл, і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати.

В іншому аспекті, представлений винахід стосується арил- і гетероарил-заміщених сполук, що мають структурну формулу (II)

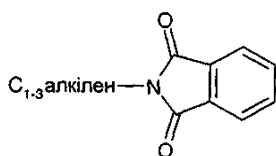


в якій  $Y \in O$  або  $S$ ;

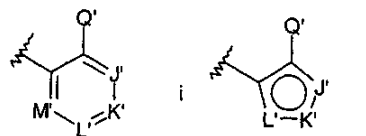
$W$  вибирають з групи, що містить



необов'язково заміщений від одного до чотирьох замісників, що вибирають з групи, яка включає  $C_{1-6}$  алкіл, арил,  $N(R^7)_2$ ,  $OR^7$ ,  $N_3$ ,  $CN$ ,  $C(O)R^7C_{1-3}$  алкіленарил,  $C_{1-3}$  алкілен $N(R^{12})_2$ ,



$Z'$  вибирають з групи, що містить:



в якій:

$Q'$  вибирають з групи, що містить водень,  $OR^7$ ,  $SR^7$  і  $N(R^7)_2$ ;

$J'$  вибирають з групи, що містить  $C-R^8$ ,  $N-R^8$ ,  $O$  і  $S$ ;

$K'$  вибирають з групи, що містить  $C-R^9$ ,  $N-R^9$ ,  $O$  і  $S$ ;

$L'$  вибирають з групи, що містить  $C-R^{10}$ ,  $N-R^{10}$ ,  $O$  і  $S$ ;

$M'$  вибирають з групи, що містить  $C-R^{11}$ ,  $N-R^{11}$ ,  $O$  і  $S$ ;

де:

$R^7$ , незалежно, вибирають з групи, що містить водень,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл, циклоалкіл, арил, гетероарил,  $SO_2R^{12}$ ,  $C_{1-6}$  алкіл заміщений одним або більшою кількістю замісників, таких як галоген, гідрокси, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл,  $N(R^{12})_2$  і  $SO_2R^{12}$ ,  $C_{1-3}$  алкіленарил,  $C_{1-3}$  алкіленгетероарил,  $C_{1-3}$  алкілен $C_{3-8}$  гетероциклоалкіл,  $C_{1-3}$  алкілен $SO_2$ арил-, необов'язково заміщений  $C_{1-3}$  алкілен $N(R^{12})_2$ ,  $OCF_3$ ,  $C_{1-3}$  алкілен $N(R^{12})_3^+$ ,  $C_{3-8}$  гетероциклоалкіл, і  $CH(C_{1-3}$  алкілен $N(R^{12})_2$ ) $_2$ , або дві  $R^7$  групи узяті разом утворюють, необов'язково, заміщене 3- - 6-членне аліфатичне кільце;

$R^8$ ,  $R^9$ , і  $R^{10}$  кожен, незалежно, вибирають з групи, що містить нуль, водень, галоген, необов'язково заміщений  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $NC$ ,  $N(R^7)_2$ ,  $OR^7$ ,  $CO_2R^7$ ,  $C(O)N(R^7)_2$ ,  $C(O)R^7$ ,  $N(R^{13})COR^7$ ,  $N(R^{13})C(O)OR^7$ ,  $N(R^7)C(O)OR^7$ ,  $N(R^7)C(O)C_{1-3}$  алкілен $C(O)R^7$ ,  $N(R^7)C(O)C_{1-3}$  алкілен $C(O)OR^7$ ,  $N(R^7)C(O)C_{1-3}$  алкілен $OR^7$ ,  $N(R^7)C(O)C_{1-3}$  алкілен $NHC(O)OR^7$ ,  $N(R^7)C(O)C_{1-3}$  алкілен $SO_2NR^7$ ,  $CF_3$ ,  $C_{1-3}$  алкілен $N(R^{12})SO_2$ арил,  $C_{1-3}$  алкілен $N(R^{12})SO_2$ гетероарил,  $C_{1-3}$  алкілен $OC_{1-3}$  алкіленарил,  $C_{1-3}$  алкілен $N(R^{12})C_{1-3}$  алкіленарил,  $C_{1-3}$  алкілен $N(R^{12})C_{1-3}$  алкіленгетероарил,  $C_{1-3}$  алкілен $N(R^{12})C(O)R^7$ ,  $C_{1-3}$  алкілен $N(R^{12})C(O)C_{1-3}$  алкілен $OR^2$ ,  $C_{1-3}$  алкілен $N(R^{12})C(O)$ арил,  $C_{1-3}$  алкілен $N(R^{12})C(O)C_{1-3}$  алкілен $N(R^{12})_2$ ,  $C_{1-3}$  алкілен $N(R^{12})C(O)C_{1-3}$  алкілен $OR^7$  і  $SR^7$ , де  $R^7$  є таким як визначено вище;

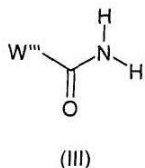
$R^{11}$  вибирають з групи, що містить нуль, водень,  $C_{1-6}$  алкіл і галоген;  $R^{12}$  вибирають з групи, що містить водень,  $C_{1-6}$  алкіл, циклоалкіл, арил і  $SO_2C_{1-6}$  алкіл, або дві  $R^{12}$  групи узяті разом утворюють 3- - 6-членне кільце; і

$R^{13}$  вибирають з групи, що містить водень,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл і арил;

при умові, що коли  $Q'$  є воднем або  $OCH_3$ , принаймні, один з  $R^8$ ,  $R^9$ , і  $R^{10}$  не вибирають з водню,  $CH_3$ ,  $OCH_3$  або галогену,

і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати.

Інший аспект представленого винаходу стосується карбамідо-заміщених гетероарильних груп, що мають структурну формулу (III):



в якій  $W'''$  вибирають з групи, що містить гетероарил, арил, гетероциклоалкіл, циклоалкіл і  $C_{1-3}$  алкіл заміщений гетероарилом або арилом;

де згадані арильні групи є, необов'язково, заміщеними одним - чотирма замісниками представленими  $R^{14}$ , згадані гетероарильні групи є, необов'язково, заміщеними одним - чотирма замісниками представленими  $R^{18}$ , і згадані гетероциклоалкільні і циклоалкільні групи є, необов'язково, заміщеними одним - двома замісниками представленими  $R^{19}$ ;

$R^{14}$  вибирають з групи, що містить галоген,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $NC$ ,  $N(R^{16})_2$ ,  $R^{16}CO_2R^{16}$ ,  $C(O)N(R^{16})_2$ ,  $C(O)R^{16}$ ,  $N(R^{15})COR^{16}N(R^{15})C(O)OR^{16}$ ,  $N(R^{16})C(O)OR^{16}$ ,  $N(R^{16})C(O)C_{1-3}$  алкілен  $C(O)R^{16}$ ,  $N(R^{16})C(O)C_{1-3}$  алкілен  $C(O)OR^{16}$ ,  $N(R^{16})C(O)C_{1-3}$  алкілен  $OR^{16}$ ,  $N(R^{16})C(O)C_{1-3}$  алкілен  $NHC(O)OR^{16}$ ,  $N(R^{16})C(O)C_{1-3}$  алкілен  $SO_2NR^{16}$ ,  $C_{1-3}$  алкілен  $OR^{16}$  і  $SR^{16}$ ;

$R^{15}$  вибирають з групи, що містить водень,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл і арил;

$R^{16}$  вибирають з групи, що містить водень,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл, циклоалкіл, арил, гетероарил,  $SO_2R^{17}$ ,  $C_{1-6}$  алкіл заміщений одним або більшою кількістю замісників, таких як галоген, гідрокси, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл,  $N(R^{17})_2$  і  $SO_2R^{17}$ ,  $C_{1-3}$  алкіленарил,  $C_{1-3}$  алкіленгетероарил,  $C_{1-3}$  алкілен  $C_{3-8}$  гетероциклоалкіл,  $C_{1-3}$  алкілен  $SO_2$  арил-, необов'язково заміщений  $C_{1-3}$  алкілен  $N(R^{17})_2$ ,  $OCF_3$ ,  $C_{1-3}$  алкілен  $N(R^{17})_3^+$ ,  $C_{3-8}$  гетероциклоалкіл,  $CH(C_{1-3}$  алкілен  $N(R^{17})_2$ );

або дві  $R^{16}$  групи узяті разом утворюють, необов'язково, заміщене 3- - 6-членне аліфатичне кільце;

$R^{17}$  вибирають з групи, що містить водень,  $C_{1-6}$  алкіл, циклоалкіл, арил і  $SO_2C_{1-6}$  алкіл, або дві  $R^{17}$  групи узяті разом утворюють, необов'язково, заміщене 3- - 6-членне кільце;

$R^{18}$  вибирають з групи, що містить  $C_{1-6}$  алкіл, арил,  $N(R^{15})_2$ ,  $OR^{15}$  і галоген; і

$R^{19}$  вибирають з групи, що містить галоген і  $C_{1-6}$  алкіл.

Представлений винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять одну або більшу кількість сполук структурної формули (II), використання сполук і композицій, що містять сполуки у терапевтичному лікуванні захворювання або розладу, і способів одержання сполук і проміжних сполук включених у синтез сполук структурної формули (II).

Радіація і більшість хіміотерапевтичних агентів є терапевтично корисними оскільки вони сприяють нехарактерній проліферації ракових клітин. Клітинні процеси, такі як ремонтування пошкодження ДНК і критичні точки клітинного циклу, захист пухлинних клітин від токсичного впливу фізичних і хімічних агентів. Лікування, що модулює основні молекулярні механізми розвитку клітинного циклу і стійкості по пошкодженню ДНК може підсилювати

загибель пухлинних клітин і розширювати терапевтичний індекс існуючих терапій.

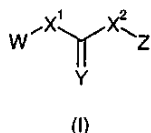
Більшість хіміотерапевтичних агентів діють через руйнування метаболізму ДНК. Оскільки ці процеси є спільними як для нормальних, так і пухлинних клітин, і тому що підтримання цілісності ДНК є суттєвим для життєздатності клітин, антиракові лікарські засоби мають найменший терапевтичний індекс порівняно з будь-якими класами лікарських засобів. Шляхом визначення і інгібування клітинних процесів, може бути розширена ефективність радіації і хіміотерапія, від яких залежать пухлинні клітини.

Затримка функції протеїну критичної точки пошкодження ДНК забезпечує нові засоби зниження пухлинних клітин порівно з нормальними клітинами. Наприклад, Chk1 гарантує, що клітини з невідремонтованими пошкодженнями ДНК викликаються деякими лікарськими засобами або радіацією не прогресують завдяки фазі синтезу ДНК або мітозу доки хромосомні пошкодження не будуть видалені. Відповідно, пухлинна клітина, що лікується інгібітором Chk1 в комбінації з ДНК пошкоджуючим агентом можуть вбивати використовуючи нижчу кількість ДНК пошкоджуючого агента, ніж у випадку пухлинної клітини, що лікується тільки ДНК пошкоджуючим агентом.

Пошкодження критичних точок клітинного циклу в нормальних клітинах робить схильним суб'єкту до або безпосереднього викликання багатьох хворобливих станів, таких як рак, атаксія телеангіектазія, ембріоненормальність і різні імунологічні дефекти з відхилення розвитку В і Т клітин. Останнє пов'язано з патологічними станами, такими як вовчак, артрит і аутоімунні захворювання. Тому інтенсивні дослідження сконцентрували на ідентифікуванні критичних точок клітинного циклу і протеїнів, що відповідають за функції критичних точок.

Неракові тканини, що мають непошкоджені критичні точки клітини ізольовані від нетривалого збою окремого шляху критичної точки, такого як Chk1 шлях. Однак, пухлинні клітини мають багаточисельні дефекти в шляхах, що контролюють проходження клітинного циклу, так що пертурбації критичної точки пошкодження ДНК можна компенсувати клітинами особливо чутливими до ДНК пошкоджуючих агентів. Тому, інгібітори критичних точок, як очікується, збільшать терапевтичний індекс, який є мірою ймовірності контролю пухлини відносно ймовірності токсичності по відношенню до нормальної тканини радіації і системної хіміотерапії. Навпаки, інші класи інгібіторів можуть бути непридатні для комбінованої хіміотерапії оскільки і нормальні і пухлинні тканини можуть бути подібним чином сенсibiliзовані.

Один з аспектів представленого винаходу стосується способу інгібування Chk1, що включає стадію введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або композиції, що її містить, об'єкту. Сполуки формули (I) мають структурну формулу



в якій

$X^1$  є нулем, -O-, -S-, -CH<sub>2</sub>- або -N(R<sup>1</sup>)-;

$X^2$  є -O-, -S- або -N(R<sup>1</sup>)-;

Y є O або S; або =Y представляє два атоми водню приєднані до загального атому вуглецю;

W вибирають з групи, що містить гетероарил, арил, гетероциклоалкіл, циклоалкіл і C<sub>1-3</sub> алкіл заміщений гетероарилом або арилом; і

Z вибирають з групи, що містить водень, арил, і гетероарил; де згадані арильні групи W і Z є, необов'язково, заміщеними одним - чотирма замісниками представленими R<sup>2</sup>, згадані гетероарильні групи W і Z є, необов'язково, заміщеними одним - чотирма замісниками представленими R<sup>5</sup>, і згадані гетероциклоалкільні і циклоалкільні групи W є, необов'язково, заміщеними одним - двома замісниками представленими R<sup>6</sup>;

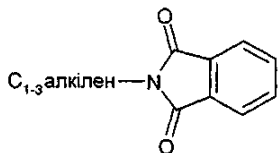
R<sup>1</sup> вибирають з групи, що містить водень, C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл і арил;

R<sup>2</sup> вибирають з групи, що містить галоген, C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NC, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>3</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, C(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>3</sup>, N(R<sup>1</sup>)COR<sup>3</sup>, N(R<sup>1</sup>)C(O)OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)C(O)OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub> алкіленC(O)R<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленC(O)OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленOR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub> алкіленNHC(O)OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленSO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>, C<sub>1-3</sub>алкіленOR<sup>3</sup> і SR<sup>3</sup>;

R<sup>3</sup> вибирають з групи, що містить водень, C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, циклоалкіл, арил, гетероарил, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл заміщений одним або більшою кількістю замісників, таких як галоген, гідрокси, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> і SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, C<sub>1-3</sub>алкіленарил, C<sub>1-3</sub>алкіленгетероарил, C<sub>1-3</sub>алкіленC<sub>3-8</sub>гетероциклоалкіл, C<sub>1-3</sub> алкіленSO<sub>2</sub>арил, необов'язково заміщений C<sub>1-3</sub> алкіленN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, C<sub>1-3</sub>алкілен(R<sup>4</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, C<sub>3-8</sub> гетероциклоалкіл і CH(C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>), або дві R<sup>3</sup> групи узяті разом утворюють, необов'язково, заміщене 3- - 6-членне аліфатичне кільце;

R<sup>4</sup> вибирають з групи, що містить водень, C<sub>1-6</sub> алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил, C<sub>1-3</sub> алкіленарил і SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкіл, або дві R<sup>4</sup> групи узяті разом утворюють, необов'язково, заміщене 3- - 6-членне кільце;

R<sup>5</sup> вибирають з групи, що містить C<sub>1-6</sub>алкіл, арил, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>3</sup>, галоген, N<sub>3</sub>, CN, C<sub>1-3</sub> алкіленарил, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>3</sup>, і



R<sup>6</sup> вибирають з групи, що містить галоген і C<sub>1-6</sub> алкіл,

і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати.

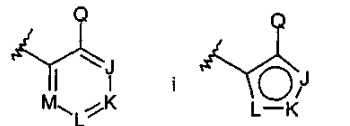
Переважаючими сполуками, що використовуються в способі є такі, в яких

$X^1$  і  $X^2$  є -N(H)-;

Y є O або S;

W є гетероарилом, що містить принаймні два гетероатоми, що вибирають з групи, яка містить N, O, і S, згадане кільце є, необов'язково, заміщеним від одного до чотирьох замісників, що вибирають з групи, яка включає C<sub>1-6</sub>алкіл, арил, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>3</sup> і галоген, де R<sup>3</sup> є такими як визначено вище;

Z вибирають з групи, що містить:



в якій:

Q вибирають з групи, що містить водень, OR<sup>3</sup>, SR<sup>3</sup> і N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>;

J вибирають з групи, що містить CR<sup>20</sup>, NR<sup>20</sup>, O і S;

K вибирають з групи, що містить CR<sup>21</sup>, NR<sup>21</sup>, O і S;

L вибирають з групи, що містить CR<sup>22</sup>, NR<sup>22</sup>, O і S;

M вибирають з групи, що містить CR<sup>23</sup>, NR<sup>23</sup>, O і S;

де:

R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, і R<sup>22</sup> кожен, незалежно, вибирають з групи, що містить нуль, водень, галоген, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NC, N(R<sup>25</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>25</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>25</sup>, C(O)N(R<sup>25</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>25</sup>, N(R<sup>24</sup>)COR<sup>25</sup>, N(R<sup>24</sup>)C(O)OR<sup>25</sup>, N(R<sup>25</sup>)C(O)OR<sup>25</sup>, N(R<sup>25</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub> алкіленC(O)R<sup>25</sup>, N(R<sup>25</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленC(O)OR<sup>25</sup>, N(R<sup>25</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленOR<sup>25</sup>, N(R<sup>25</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub> алкіленNHC(O)OR<sup>25</sup>, N(R<sup>25</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub> алкіленSO<sub>2</sub>NR<sup>25</sup>, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>25</sup>)SO<sub>2</sub>арил, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>25</sup>)SO<sub>2</sub>гетероарил, C<sub>1-3</sub>алкіленOC<sub>1-3</sub> алкілен арил, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>25</sup>)C<sub>1-3</sub>алкіленарил, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>25</sup>)C<sub>1-3</sub>алкіленгетероарил, C<sub>1-3</sub> алкіленN(R<sup>25</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, C<sub>1-3</sub>алкілен N(R<sup>25</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub> алкіленOR<sup>2</sup>, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>25</sup>)C(O)арил, C<sub>1-3</sub> алкіленN(R<sup>25</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>25</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>1-3</sub> алкіленN(R<sup>25</sup>)C(O)гетероарил, C<sub>1-3</sub>алкіленOR<sup>25</sup> і SR<sup>25</sup>;

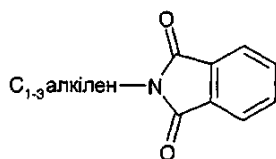
R<sup>23</sup> вибирають з групи, що містить нуль, водень, C<sub>1-6</sub>алкіл і галоген;

R<sup>24</sup> вибирають з групи, що містить водень, C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл і арил;

R<sup>25</sup> вибирають з групи, що містить водень, C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, циклоалкіл, арил, гетероарил, SO<sub>2</sub>R<sup>26</sup> і C<sub>1-6</sub>алкіл заміщений галогеном, гідрокси, арилом, гетероарилом, гетероциклоалкілом, N(R<sup>26</sup>)<sub>2</sub> або SO<sub>2</sub>R<sup>26</sup>; і

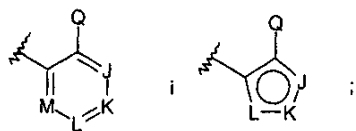
R<sup>26</sup> вибирають з групи, що містить водень, C<sub>1-6</sub> алкіл, циклоалкіл, арил і SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкіл, або дві R<sup>26</sup> групи узяті разом утворюють, необов'язково, заміщене 3- - 6-членне кільце.

Більш переважними сполуками способу є такі сполуки структурної формули (I), в якій W вибирають з групи, що містить піридазиніл, піримідиніл, піразиніл і триазиніл, необов'язково, заміщений від одного до чотирьох замісників, що вибирають з групи, яка включає C<sub>1-6</sub>алкіл, арил, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>3</sup>, N<sub>3</sub>, CN, C(O)R<sup>7</sup>, C<sub>1-3</sub>алкіленарил, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>4</sup>),



і галоген, в якій  $R^3$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $Y$ , і  $Z$  є такими як визначено для формули (I).

Додатковими переважними сполуками формули (I) є такі сполуки, в яких  $W$  вибирають з групи, що містить піридазин, піримідин, піразин і триазин, необов'язково заміщений від одного до чотирьох замісників, що вибирають з групи, яка включає необов'язково заміщений  $C_{1-6}$ алкіл, арил,  $N(R^3)_2$ ,  $OR^3$ ,  $C_{1-3}$ алкіленарил,  $C_{1-3}$ алкіленгетероарил,  $C_{1-3}$ алкілен $C_{3-8}$ гетероциклоалкіл,  $C_{1-3}$ алкілен $C_{3-8}$ арил, необов'язково заміщений  $C_{1-3}$ алкілен $N(R^4)_2$ ,  $OCF_3$ ,  $C_{1-3}$ алкілен $N(R^4)_3^+$ ,  $C_{3-8}$ гетероциклоалкіл,  $CH(C_{1-3}$ алкілен $N(R^4)_2)_2$  і галоген;  $X^1$  і  $X^2$  є  $-N(H)-$ ;  $Y$  є  $O$  або  $S$ ; і  $Z$  вибирають з групи, що містить:



в якій  $R^3$ ,  $Q$ ,  $J$ ,  $K$ ,  $L$ , і  $M$  є такими як визначено вище.

Сполуками, що переважно використовуються в способі також включають такі сполуки формули (I), в якій  $J$  вибирають з групи, що містить  $CR^{20}$  і  $NR^{20}$ , де  $R^{20}$  є нулем, воднем,  $C_{1-6}$ алкілом і галогеном;

$K$  вибирають з групи, що містить  $CR^{21}$  і  $NR^{21}$ ,

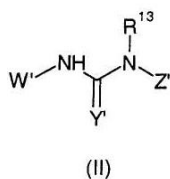
$L$  вибирають з групи, що містить  $CR^{22}$  і  $NR^{22}$ , і

один з  $R^{21}$  і  $R^{22}$  є воднем і інший є замісником, що вибирають з групи, яка включає  $CO_2R^{25}$ ,  $C(O)N(R^{25})_2$ ,  $C(O)R^{25}$ ,  $N(R^{24})COR^{25}$ ,  $N(R^{24})C(O)OR^{25}$ ,  $N(R^{25})C(O)OR^{25}$ ,  $N(R^{25})C(O)C_{1-3}$ алкілен $C(O)R^{25}$ ,  $N(R^{25})C(O)C_{1-3}$ алкілен  $C(O)OR^{25}$ ,  $N(R^{25})C(O)C_{1-3}$ алкілен $OR^{25}$ ,  $N(R^{25})C(O)CC_{1-3}$ алкілен $NHC(O)OR^{25}$ ,  $N(R^{25})C(O)C_{1-3}$ алкілен $SO_2NR^{25}$ ,  $C_{1-3}$ алкілен $OR^{25}$  і  $SR^{25}$ , де  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $W$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $Y$  і  $M$  є такими як визначено вище.

Сполуки корисні в способі також включають сполуки формули (I), в якій  $X^1$  є нулем,  $X^2$  є  $-N(H)-$ ,  $Y$  є  $O$ ,  $Z$  є воднем, і  $W$  є таким як визначено вище.

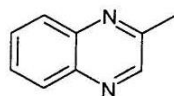
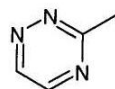
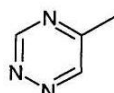
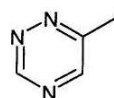
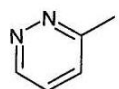
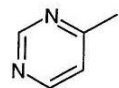
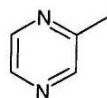
Спосіб інгібування Chk1 також може бути використаний для надання світлочутливості раковим клітинам за допомогою хіміотерапевтичних агентів. По суті, представлений винахід також стосується способу сенсibilізування ракових клітин хіміотерапевтичним агентом шляхом введення сполуки формули (I) або її солі, сольвату або похідного, або композиції, що її містить, суб'єкту.

В іншому аспекті, представлений винахід стосується арил- і гетероарил-заміщених сполук, що мають структурну формулу (II)

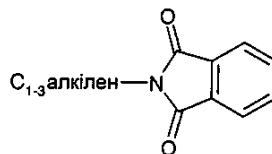


в якій  $Y^1$  є  $O$  або  $S$ ;

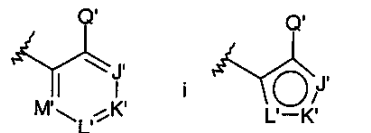
$W$  вибирають з групи, що містить



необов'язково заміщений від одного до чотирьох замісників, що вибирають з групи, яка включає  $C_{1-6}$ алкіл, арил,  $N(R^7)_2$ ,  $OR^7$ ,  $N_3$ ,  $CN$ ,  $C(O)R^7$ ,  $C_{1-3}$ алкіленарил,  $C_{1-3}$ алкілен $N(R^{12})_2$ ,



$Z$  вибирають з групи, що містить:



в якій:

$Q'$  вибирають з групи, що містить водень,  $OR^7$ ,  $SR^7$  і  $N(R^7)_2$ ;

$J'$  вибирають з групи, що містить  $C-R^8$ ,  $N-R^8$ ,  $O$  і  $S$ ;

$K'$  вибирають з групи, що містить  $C-R^9$ ,  $N-R^9$ ,  $O$  і  $S$ ;

L' вибирають з групи, що містить C-R<sup>10</sup>, N-R<sup>10</sup>, O і S;

M' вибирають з групи, що містить C-R<sup>11</sup>, N-R<sup>11</sup>, O і S;

де:

R<sup>7</sup>, незалежно, вибирають з групи, що містить водень, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, циклоалкіл, арил, гетероарил, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, C<sub>1-6</sub>алкіл заміщений одним або більшою кількістю замісників, таких як галоген, гідрокси, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл, N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> і SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, C<sub>1-3</sub>алкіленарил, C<sub>1-3</sub> алкіленгетероарил, C<sub>1-3</sub>алкіленC<sub>3-8</sub> гетероциклоалкіл, C<sub>1-3</sub> алкіленSO<sub>2</sub>арил, необов'язково заміщений C<sub>1-3</sub> алкілен(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, C<sub>1-3</sub> алкіленN(R<sup>12</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, C<sub>3-8</sub> гетероциклоалкіл, і CH(C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, або дві R<sup>7</sup> групи узяті разом утворюють, необов'язково, заміщене 3- - 6-членне аліфатичне кільце;

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, і R<sup>10</sup> кожен, незалежно, вибирають з групи, що містить нуль, водень, галоген, необов'язково заміщений C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NC, N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>7</sup>, N(R<sup>13</sup>)COR<sup>7</sup>, N(R<sup>13</sup>)C(O)OR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленC(O)R<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub> алкіленC(O)OR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленOR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленNHC(O)OR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub> алкіленSO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>арил, C<sub>1-3</sub> алкіленN(R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>гетероарил, C<sub>1-3</sub>алкіленOC<sub>1-3</sub> алкіленарил, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>12</sup>)C<sub>1-3</sub>алкіленарил, C<sub>1-3</sub> алкіленN(R<sup>12</sup>)C<sub>1-3</sub>алкіленгетероарил, C<sub>1-3</sub> алкіленN(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>12</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub> алкіленOR<sup>2</sup>, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>12</sup>)C(O)арил, C<sub>1-3</sub> алкіленN(R<sup>12</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>1-3</sub> алкіленN(R<sup>12</sup>)C(O)гетероарил, C<sub>1-3</sub>алкіленOR<sup>7</sup> і SR<sup>7</sup>, де R<sup>7</sup> є таким як визначено вище;

R<sup>11</sup> вибирають з групи, що містить нуль, водень, необов'язково заміщений C<sub>1-6</sub>алкіл, і галоген;

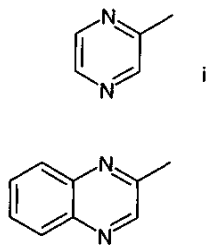
R<sup>12</sup> вибирають з групи, що містить водень, C<sub>1-6</sub> алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил, C<sub>1-3</sub> алкіленарил і SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкіл, або дві R<sup>12</sup> групи узяті разом утворюють, необов'язково, заміщене 3- - 6-членне кільце; і

R<sup>13</sup> вибирають з групи, що містить водень, C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл і арил;

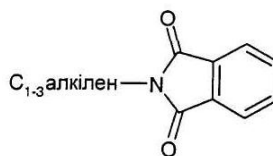
При умові, що коли Q<sup>1</sup> є воднем або OCH<sub>3</sub>, принаймні, один з R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, і R<sup>10</sup> є іншим ніж водень, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> і галоген,

і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати.

Переважаючими сполуками структурної формули (II) є сполуки, в яких W вибирають з групи, що містить



необов'язково, заміщену одним - чотирма замісниками, що вибирають з групи, яка включає C<sub>1-6</sub> алкіл, необов'язково, заміщений арил, N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C(O)R<sup>7</sup>, N<sub>3</sub>, CN, C<sub>1-3</sub>алкіленарил, C<sub>1-3</sub> алкіленN(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>7</sup>, галоген,



в якій R<sup>7</sup>, Y і Z є такими як визначено вище.

Більш переважними сполуками формули (II) є сполуки, в яких:

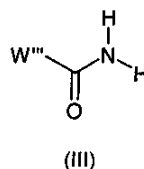
J' вибирають з групи, що містить CR<sup>8</sup> і NR<sup>8</sup>, де R<sup>8</sup> є нулем, воднем, C<sub>1-6</sub>алкілом і галогеном;

K' вибирають з групи, що містить CR<sup>9</sup> і NR<sup>9</sup>;

L' вибирають з групи, що містить CR<sup>10</sup> і NR<sup>10</sup>; і

один з R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> є воднем і інший є замісником, що вибирають з групи, яка включає CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>7</sup>, N(R<sup>13</sup>)COR<sup>7</sup>, N(R<sup>13</sup>)C(O)OR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)OR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленC(O)R<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленC(O)OR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub> алкіленOR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленNHC(O)OR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленSO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>, C<sub>1-3</sub>алкіленOR<sup>7</sup>, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>арил, C<sub>1-3</sub> алкіленN(R<sup>12</sup>)SO<sub>2</sub>гетероарил, C<sub>1-3</sub>алкіленOC<sub>1-3</sub> алкіленарил, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>12</sup>)C<sub>1-3</sub>алкіленарил, C<sub>1-3</sub> алкіленN(R<sup>12</sup>)C<sub>1-3</sub>алкіленгетероарил, C<sub>1-3</sub> алкіленN(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>12</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub> алкіленOR<sup>12</sup>, C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>12</sup>)C(O)арил, C<sub>1-3</sub> алкіленN(R<sup>12</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленN(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>1-3</sub> алкіленN(R<sup>12</sup>)C(O)гетероарил і SR<sup>7</sup>, де R<sup>7</sup>, R<sup>13</sup>, W, Y', і M' є такими як визначено вище.

Інший аспект винаходу стосується сполук і композицій, що містять сполуки структурної формули (III)



в якій W''' вибирають з групи, що містить гетероарил, арил, гетероциклоалкіл, циклоалкіл і C<sub>1-3</sub> алкіл заміщений гетероарилом або арилом;

де згадані арильні групи є, необов'язково, заміщеними одним - чотирма замісниками представленими R<sup>14</sup>, згадані гетероарильні групи є, необов'язково, заміщеними одним - чотирма замісниками представленими R<sup>18</sup>, і згадані гетероциклоалкільні і циклоалкільні групи є, необов'язково, заміщеними одним - двома замісниками представленими R<sup>19</sup>;

R<sup>14</sup> вибирають з групи, що містить галоген, C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, NC, N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>16</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, C(O)N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>16</sup>, N(R<sup>15</sup>)COR<sup>16</sup>, N(R<sup>15</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>, N(R<sup>16</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>, N(R<sup>16</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub> алкіленC(O)R<sup>16</sup>, N(R<sup>16</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленC(O)OR<sup>16</sup>, N(R<sup>16</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub>алкіленOR<sup>16</sup>, N(R<sup>16</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub> алкіленNHC(O)OR<sup>16</sup>, N(R<sup>16</sup>)C(O)C<sub>1-3</sub> алкіленSO<sub>2</sub>NR<sup>16</sup>, C<sub>1-3</sub>алкіленOR<sup>16</sup> і SR<sup>16</sup>;

R<sup>15</sup> вибирають з групи, що містить водень, C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл і арил;

R<sup>16</sup> вибирають з групи, що містить водень, C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, циклоалкіл, арил, гетероарил, SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup> і C<sub>1-6</sub>алкіл заміщений одним або більшою

кількістю замісників, таких як галоген, гідрокси, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл,  $N(R^{17})_2$  і  $SO_2R^7$ ,  $C_{1-3}$ алкіленарил,  $C_{1-3}$ алкіленгетероарил,  $C_{1-3}$ алкілен $C_{3-8}$ гетероциклоалкіл,  $C_{1-3}$  алкілен $SO_2$ арил, необов'язково заміщений  $C_{1-3}$  алкілен $N(R^{17})_2$ ,  $OCF_3$ ,  $C_{1-3}$ алкілен $N(R^{17})_3^+$ ,  $C_{3-8}$  гетероциклоалкіл,  $CH(C_{1-3}$ алкілен $N(R^{17})_2$ ), або дві  $R^{16}$  групи узяті разом утворюють 3- - 6-членне аліфатичне кільце,

$R^{17}$  вибирають з групи, що містить водень,  $C_{1-6}$  алкіл, циклоалкіл, арил і  $SO_2C_{1-6}$ алкіл, або дві  $R^{17}$  групи узяті разом утворюють, необов'язково, заміщене 3- - 6-членне кільце;

$R^{18}$  вибирають з групи, що містить  $C_{1-6}$ алкіл, арил,  $N(R^{15})_2$ ,  $OR^{15}$  і галоген; і

$R^{19}$  вибирають з групи, що містить галоген і  $C_{1-6}$  алкіл.

Як тут використовується, термін "алкіл" включає нерозгалужені і розгалужені вуглеводневі групи, що містять вказану кількість атомів вуглецю, типовими є метил, етил і нерозгалужені і розгалужені пропільні і бутильні групи. Якщо не вказано інше, вуглеводнева група може містити до 20 атомів вуглецю. Термін "алкіл" включає "місточковий алкіл", тобто, а  $C_6-C_{16}$  біциклічну або поліциклічну вуглеводневу групу, наприклад, норборніл, адамантил, біцикло[2.2.2]октил, біцикло[2.2.1]гептил, біцикло[3.2.1]октил або декагідронафтил. Алкільні групи можуть бути заміщеними, наприклад, гідрокси (ОН), галогеном, арилом, гетероарилом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, аміно ( $N(R^a)_2$ ) і сульфонілом ( $SO_2R^a$ ), де  $R^a$  вибирають з групи, що містить водень,  $C_{1-6}$ алкіл, циклоалкіл, арил і  $SO_2C_{1-6}$ алкіл, або дві  $R^3$  групи узяті разом утворюють, необов'язково, заміщене 3- - 6-членне кільце.

Термін "циклоалкіл" є визначенням як циклічна  $C_{3-8}$ вуглеводнева група, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклогексил і циклопентил. "Гетероциклоалкіл", є визначенням подібно як і циклоалкіл, і включає біциклічні і поліциклічні групи, при умові, що кільце містить один - три гетероатоми, що вибирають з групи, яка включає кисень, азот і сірку. Циклоалкільні і гетероциклоалкільні групи можуть бути насиченими або частково ненасиченими кільцевими системами заміщеними, наприклад, однією - трьома групами, незалежно вибраними з  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-3}$ алкіленОН,  $C(=O)NH_2$ ,  $NH_2$ , оксо ( $=O$ ), арилу, трифторетаноїлу і ОН. Гетероциклоалкільні групи, необов'язково, є в подальшому N-заміщеним  $C_{1-3}$ алкіленарилом або  $C_{1-3}$  алкіленгетероарилом.

Термін "алкеніл" є ідентичним "алкілу", за винятком того, що замісник містить вуглецевий подвійний зв'язок.

Термін "алкініл" є ідентичним "алкілу", за винятком того, що замісник містить вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок.

Термін "алкілен" стосується алкільної групи, що має замісник. Наприклад, термін " $C_{1-3}$  алкілен $C(O)OR$ " стосується алкільної групи, яка містить один - три атоми вуглецю заміщеної  $-C(O)OR$  групою. Алкіленова група є, необов'язково, заміщеною одним або більшою кількістю груп, таких як арил, гетероарил і  $OR^7$ , де  $R^7$  є визначеним тут далі. Термін "галоген" або "гало" включає фтор, бром, хлор і йод.

Термін "арил," окремо або в комбінації, є визначеним тут як моноциклічна або поліциклічна ароматична група, переважно моноциклічна або біциклічна ароматична група, наприклад, феніл або нафтил. Якщо не вказано інше, "арил" може бути незаміщеним або заміщеним, наприклад, одним або більшою кількістю, і, зокрема, одним - чотирма групами, такими як галоген,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $OCF_3$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $NC$ ,  $N(R^a)_2$ ,  $OR^b$ ,  $CO_2R^b$ ,  $C(O)N(R^b)_2$ ,  $C(O)R^b$ ,  $N(R^a)COR^b$ ,  $N(R^a)C(O)OR^b$ ,  $N(R^a)C(O)OR^b$ ,  $N(R^b)C(O)C_{1-3}$ алкілен $C(O)R^b$ ,  $N(R^b)C(O)C_{1-3}$ алкілен $C(O)OR^b$ ,  $N(R^b)C(O)C_{1-3}$  алкілен $OR^b$ ,  $N(R^b)C(O)C_{1-3}$ алкілен $NHC(O)OR^b$ ,  $N(R^b)C(O)C_{1-3}$ алкілен $SO_2NR^b$ ,  $C_{1-3}$ алкілен $OR^b$  і  $SR^b$ , де  $R^b$  вибирають з групи, що містить водень,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил,  $SO_2R^a$  і  $C_{1-6}$ алкіл заміщений галогеном, гідрокси, арил, гетероарил, гетероциклоалкіл,  $N(R^a)_2$  або  $SO_2R^a$ , і  $R^a$  є таким як визначено раніше. Прикладами арильних груп є феніл, нафтил, тетрагідронафтил, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 2-метилфеніл, 4-метоксифеніл, 3-трифторметил феніл, 4-нітрофеніл, 2-метоксифеніл, 2,4-метоксихлорфеніл і їм подібні. Терміни "арил $C_{1-3}$  алкіл" і "гетероарил $C_{1-3}$ алкіл" є визначеними як арильна або гетероарильна група, що має  $C_{1-3}$ алкільний замісник.

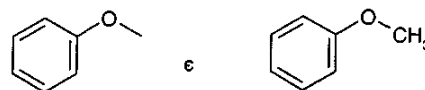
Термін "гетероарил" є визначенням тут як моноциклічна або біциклічна кільцева система, що містить одне або два ароматичні кільця і містить, принаймні, один атом азоту, кисню або сірки в ароматичному кільці, і що може бути незаміщеним або заміщеним, наприклад, одним або більшою кількістю, і, зокрема, одним - чотирма замісниками, наприклад, водень,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ алкокси, арил,  $N(R^a)_2$ ,  $OR^b$  і галоген, де  $R^a$  і  $R^b$  є такими як визначено вище. Прикладами гетероарильних груп є, але не обмежується, тієніл, фурил, піридил, оксазоліл, хіноліл, ізохіноліл, індолил, тριαзоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, імідазоліл, бензотіазоліл, піразиніл, піримідиніл, тіазоліл і тіадіазоліл.

Термін "гідрокси" є визначенням як -ОН.

Термін "3- - 6-членне кільце", як тут використовується, стосується карбоциклічної і гетероциклічної аліфатичної або ароматичної групи, що включає, але не обмежується, морфолініл, піперидиніл, феніл, тіофеніл, фурил, піроліл, імідазоліл, піримідиніл і піридиніл, необов'язково, заміщений одним або більшою кількістю і, зокрема, однією - трьома групами приведеними вище для "арильних" груп.

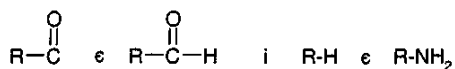
Вміст атомів вуглецю у вуглеводеньвмісних замісниках є вказаним за допомогою нижніх індексів, що позначають мінімальну і максимальну кількість атомів вуглецю в заміснику, наприклад, " $C_{1-6}$ алкіл" стосується алкільної групи, що має від одного до шести атомів вуглецю, включно.

В приведених тут структурах, для зв'язку в якому відсутній замісник, замісником є метил, наприклад,



Коли відсутній замісник приєднаний до атому

вуглецю на кільці, зрозуміло, що атом вуглецю містить прийнятну кількість атомів водню. Крім того, коли відсутній замісник приєднаний до карбонільної групи або атому азоту, наприклад, зрозуміло, що замісником є водень, наприклад,



Абревіатура "Me" є метилом. Абревіатура CO і C(O) є карбонілом (C=O)).

Позначення N(R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>, де x представляє альфа або цифрове позначення, таке як наприклад R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>12</sup> і їм подібні, використовується для позначення двох R<sup>x</sup> груп приєднаних до загального атому азоту. Коли використовується в такому позначенні, R<sup>x</sup> група може бути тією ж самою або іншою, і вибирають з групи яка позначена R<sup>x</sup> групою.

Представлений винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять одну або більшу кількість сполук структурних формул (II) і (III), використання сполук і композицій, що містять сполуки, в терапевтичному лікуванні захворювання або розладу, і способів одержання сполук і проміжних сполук включених в синтез сполук структурних формул (II) і (III).

Сполуки корисні в способі представленого винаходу демонструють активність, що полягає у інгібуванні Chk1 *in vitro*. Сполуки представленого винаходу демонструють селективність як по відношенню до Chk1, так і по відношенню до інших протеїнкіназ, включаючи Cdc2, Chk2, Atr, ДНК-РК, PKA і CaM KII.

Сполуки представленого винаходу можуть бути використані для підсилення терапевтичної дії радіації і/або хімотерапевтичних лікарських засобів при лікуванні раку і інших клітинних проліферативних розладів у людей або тварин. Наприклад, сполуки винаходу можуть бути використані для підвищення ефективності лікування раку, що зазвичай лікуються антиметаболітами, наприклад, метотрексатом або 5-фторурацилом (5-FU). Спосіб представленого винаходу включає введення інгібітору Chk1 в комбінації з хімотерапевтичним агентом, що може діяти на пошкодження одно- або дво-ланцюгових ДНК або що можуть блокувати реплікацію ДНК або клітинну проліферацію. Альтернативно, спосіб представленого винаходу включає введення Chk1 інгібітору в комбінації з терапією, що включає використання антитіла, наприклад, герцептин, що проявляє активність яка полягає у інгібуванні проліферації пухлинних клітин. Відповідно, рак, такий як колоректальний рак, рак голови і шиї, рак підшлункової залози, рак грудей, рак шлунку, рак крові, рак вульви, лейкемія, лімфома, меланома, гіпернефроїдний рак, рак яєчників, рак мозку, остесаркома і карцинома легень, є сприятливими до удосконалення лікування комбінацією з Chk1 інгібіторами винаходу.

Пухлинами або неоплазмами є ріст клітин тканини, при якому збільшення кількості клітин є неконтрольованим і прогресуючим. Іноді такий ріст є доброякісним, але інший називається "злоякісний" і може приводити до загибелі організму. Злоякісні неоплазми або "рак" відрізняють від доброякісного росту по тій причині, що, на додаток до агресивної

клітинної проліферації, вони можуть уражати оточуючі тканини і метастазувати. Однак, злоякісні неоплазми характеризуються більшими втратами диференціації (більша "диференціація") і організацією відносно інших і оточуючих тканин. Ця властивість називається "анаплазією".

Неоплазмами, що лікуються в представленому винаході також є солідні раки, тобто, карциноми і саркоми. Карциномами є злоякісні неоплазми, що походять з епітеліальних клітин, які інфільтрують (тобто, уражають) оточуючі тканини і приводять до збільшення метастазів. Аденокарциноми є карциномами, що походять від грандулярної тканини або з тканин, що утворюють розпіновані грандулярні структури. Іншою широкою категорією раків є саркоми, які є раками клітин включені в фібрилярні або гомогенні речовини, подібні ембріональним зв'язуючим тканинам. Винахід також робить можливим лікування раків мієлоїдних або лімфоїдних систем, включаючи лейкемію, лімфоми і інші раки, що зазвичай не зустрічаються як пухлинна маса, але є розповсюдженими у васкулярній або лімфоретикулярній системах.

Активність Chk1 обумовлена різними формами раку в, наприклад, онкології дорослих і педіатрії, ріст солідних пухлин/злоякісних, міксоїдний і круглоклітинний рак, місцево розповсюджений рак, метастатичний рак, саркома м'яких тканин людини, включаючи саркому Евінга, метастази раку, включаючи лімфометастази, плоскоклітинна карцинома, особливо голови і шиї, езофагіальна плоскоклітинна карцинома, оральна карцинома, злоякісне ураження клітин крові, включаючи множинну мієлому, лейкемія, включаючи гостру лімфолейкемію, гостра нелімфолейкемія, хронічна лімфолейкемія, хронічна мієлоцитотилекемія і лейкоз ворсистих клітин, ефузійна лімфома (лімфома порожнини), лімфома тимусу, рак легень (включаючи мілкоклітинну карциному, шкірну Т-літинну лімфому, лімфому Ходжкіна, лімфому не-Ходжкіна, рак кори надниркової залози, АСТН-продуковані пухлини, немілкоклітинний рак, рак грудей, включаючи мілкоклітинну карциному, карцинома з епітелію протоків), гастроінтестинальний рак (включаючи рак шлунку, рак товстої кишки, проктологічний рак і поліпи обумовлені колоректальною неоплазією), рак підшлункової залози, рак печінки, урологічний рак (включаючи рак крові, такий як первинний підшкірний рак крові, інвазивну перехідно-клітинну карциному крові і м'язово-інвазивний рак крові), рак простати, злоякісні утворення жіночих статевих органів (включаючи карциному яєчників, первинні періотенеальні епітеліальні неоплазми, цервікальну карциному, матковий ендометріальний рак, вагінальний рак, рак вульви, рак матки і солідні пухлини в яєчничкових фолікулах), злоякісні утворення чоловічих статевих органів (включаючи яєчковий рак і рак пенісу), рак нирок (включаючи гіпернефроїдний рак), рак мозку (включаючи внутрішньомозковий рак, нейробластоми, астроцитарний рак мозку, гліоми і метастатичний рак інвазивних клітин центральної нервової системи), рак кісток (включаючи остеому і остеосаркому), рак шкіри (включаючи злоякісну меланому, прогресуючий рак в кератиноцитах шкіри людини і плоскоклітинний рак), рак щитовидної



залози, ретинобластома, нейробластома, перитонеальний випіт, злоякісний плевральний випіт, мезотеліома, рак Вілмса, рак жовчного міхура, трофобластичний неоплазм, гемангіоперицитомі і саркома Капосі.

Сполуки представленого винаходу також можуть підсилювати активність лікарських засобів при лікуванні запальних захворювань. Прикладами захворювань, що можуть бути корисними в комбінаційній терапії з сполуками приданими для способу представленого винаходу є ревматоїдний артрит, псоріаз, вітіліго, грануломатоз Вегенера і системний ериматозний вовчак (SLE). Часто при лікуванні артриту, грануломатозу Вегенера і SLE включають використання імуносупресивних терапій, таких як іонізуюча радіація, метотрексат і циклофосфамід. Така обробка зазвичай викликає або безпосередньо, або безпосередньо uszkodження ДНК. Інгібування активності Chk1 в межах подражняючих імунних клітин робить клітини більш чутливими до контролювання за допомогою цих стандартних методик лікування. Псоріаз і вітіліго зазвичай лікуються ультрафіолетовим випромінюванням (UV) в комбінації з псораленом. Наявність ДНК ушкоджуючих агентів індукуює згубний ефект UV і псоралену, і підвищує терапевтичний індекс цього режиму лікування. Загалом, сполуки корисні в способах представленого винаходу роблять можливим контролювання клітин запального захворювання, коли використовуються в комбінації з імуносупресивними лікарськими засобами.

Представлений винахід включає всі можливі стереоізомери і геометричні ізомери сполук представленого способу і структурних формул (I), (II) і (III). Представлений винахід включає не тільки рацемічні сполуки, але також і їх оптично активні ізомери. Коли сполука структурних формул (I), (II) або (III) потрібна як окремий енантіомер, її можна одержати або шляхом розділення кінцевого продукту або за допомогою стереоспецифічного синтезу з або ізомерночистого вихідного матеріалу або шляхом використання хірального допоміжного реагенту, наприклад, дивіться [Z. Ma et al., *Tetrahedron: Asymmetry*, 8(6), pages 883-888 (1997)]. Розділення кінцевого продукту, проміжного продукту або вихідного матеріалу можна здійснити за допомогою будь-якого придатного способу відомого в цій галузі. Крім того, в ситуації, коли таутомери сполук структурних формул (I), (II) і (III) є можливими, представлений винахід включає всі таутомерні форми сполук. Як тут показано далі, специфічні стереоізомери можуть проявляти незвичайну здатність до інгібування Chk1 в комбінації з хіміо- або радіотерапією із зменшеними побічними проявленнями, що зазвичай обумовлені хіміотерапевтичним або радіотерапевтичним лікуванням.

Проліки композицій структурних формул (I), (II) і (III) також можуть бути використані як сполуки і в способі представленого винаходу. Добре зрозуміло, що пролікарська форма підходить, коли сполука є модифікованою формою від форми придатної для рецептури і/або введення, і тоді сполука вивільнюється як лікарський засіб *in vivo* і з успіхом використовується для швидкої (наприклад, біоруйнуєма) зміни під дією фізикохімічних властивостей

[дивіться, H. Bundgaard, Ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier, Amsterdam, (1985); R. B. Silverman, *Organic Chemistry of Drug Design i Drug Action*, Academic Press, San Diego, chapter 8, (1992); K. M. Hillgren et al., *Med. Res. Rev.*, 15, 83 (1995)].

Сполуки представленого винаходу можуть містити декілька функціональних груп. Якщо бажано або необхідно введені функціональні групи можуть бути модифіковані із забезпеченням пролікарського засобу для рецептури і/або введення. Придатними лікарськими засобами є, наприклад, похідні кислот, амідів, естерів і їм подібні. Також для спеціаліста в цій галузі зрозуміло, що N-оксиди можуть бути використані як пролікарська форма.

Як тут використовується, термін фармацевтично прийнятні солі стосується сполук структурних формул (I), (II), і (III), які містять кислотні замісники і утворюють солі з придатними катіонами. Придатними фармацевтично прийнятними катіонами є катіони лужного металу (наприклад, натрій або калій) і лужноземельного металу (наприклад, кальцій або магній). Фармацевтично прийнятними солями сполук структурних формул (I), (II), і (III), які містять основний центр, є кислотноадитивні солі утворені фармацевтично прийнятними кислотами. Прикладами є гідрохлоридні, гідробромідні, сульфатні або бісульфатні, фосфатні або гідрофосфатні, ацетатні, бензоатні, сукцинатні, фумаратні, малеатні, лактатні, цитратні, тартратні, глюконатні, метансульфонатні, бензолсульфонатні і птолуолсульфонатні солі. В світлі вищесказаного, будь-які посилання на сполуки представленого винаходу, що тут фігурують, включають сполуки структурних формул (I), (II), і (III), також як і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати.

Сполуки представленого винаходу можуть вводиться як окремо, але сполуки структурної формули (I), (II) і (III) переважно вводяться у вигляді фармацевтичної композиції або рецептури. Відповідно, представлений винахід в подальшому забезпечує фармацевтичні рецептури сполук структурної формули (I), (II) і/або (III) або їх фармацевтично прийнятні солі, разом з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних носіїв і, необов'язково, іншими терапевтичними і/або профілактичними інгредієнтами. Носії є "прийнятними" у значенні його сумісності з іншими інгредієнтами рецептури і не шкідливими для реципієнта.

Інгібування контрольної точки кінази зазвичай вимірюють використовуючи дослідження доза-відповідь, в якому система дослідження чутливості взаємодіє з сполукою, що представляє інтерес, в інтервалі концентрацій, включаючи концентрації при яких не спостерігається або спостерігається мінімальний ефект, через підвищення концентрацій, при яких спостерігається частковий ефект, до концентрацій насичення при яких спостерігається максимальний ефект. Теоретично, такі дослідження дії доза-відповідь сполук можна описати як сигмоїдальну криву, що виражає ступінь інгібування як функції концентрації. Крива також теоретично проходить через точку, в якій концентрація є достатньою для зменшення активності ферменту критичної точки до рівня, що становить 50% від різниці між мінімальною і максимальною активністю

ферменту в дослідженні. Цю концентрацію визначають як для структурних формул (I), (II), і (III), так і для їх фармацевтично прийнятних солей і сольватів. Цю концентрацію визначають як інгібуючу концентрацію (50%) або значення  $IC_{50}$ . Визначення  $IC_{50}$  значення переважно проводять використовуючи загальновідомі біохімічні (неклітинні) методики дослідження або клітинні методики дослідження.

Порівняння ефективності інгібіторів часто забезпечують порівняльні  $IC_{50}$  значення, де вищі значення  $IC_{50}$  вказують, що сполука є менш активною, і нижче  $IC_{50}$  вказує, що сполука є більш активною, ніж порівняльна сполука. Сполуки корисні в способі представленого винаходу демонструють  $IC_{50}$  значення, принаймні, 0,1 нм, коли вимірюють використовуючи дослідження доза-відповідь. Переважно, сполуки мають  $IC_{50}$  значення менше ніж 10 мкМ. Більш переважно сполуки мають  $IC_{50}$  значення менше ніж 500 нм. Ще більш переважно, сполуки представленого винаходу мають  $IC_{50}$  значення менше ніж 250 нм, менше ніж 100 нм або менше ніж 50 нм.

Сполуки і фармацевтичні композиції придатні для використання в представленому винаході включають такі сполуки де активний інгредієнт вводять в ефективній кількості для досягнення планованої цілі. Більш особливо, термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість ефектively для інгібування розвитку або полегшення наявних симптомів у суб'єкта, що піддається лікуванню. Визначення ефективної кількості буде з межах можливості спеціаліста в цій галузі, особливо в світлі деталей описаних тут.

Термін "терапевтично ефективна доза" стосується кількості сполуки, що призводить до досягнення бажаного ефекту. Токсичність і терапевтична активність таких сполук можна визначити за допомогою стандартних фармацевтичних методик в культурах клітин або експериментальних тваринах, наприклад, для визначення  $LD_{50}$  (доза летальна для 50% населення) і  $ED_{50}$  (доза терапевтично ефективна в 50% популяції). Співвідношення дози між токсичністю і терапевтичними ефектами є терапевтичним індексом, який виражають як співвідношення  $LD_{50}$  до  $ED_{50}$ . Сполуки, що мають вищі терапевтичні індекси (тобто, токсична доза є, по суті, вищою ніж ефективна доза) є переважними. Одержані дані можна використати в формулюванні інтервалу доз для використання людьми. Доза таких сполук переважно знаходиться в межах в яких знаходиться концентрації, що включають  $ED_{50}$  з маленькою токсичністю або її відсутністю. Доза може змінюватись в межах цього інтервалу в залежності від дози, що використовується, і шляху введення.

Рецептуру, шлях введення і дозу вибирається кожним окремим лікарем з огляду на стан пацієнту. Величину дози і інтервал можна встановити індивідуально для забезпечення в плазмі рівнів активної сполуки, що є достатніми для підтримання бажаних терапевтичних ефектів.

Фармацевтичні композиції винаходу можуть бути одержані з включенням одного або більшої кількості цитокінів, лімфокінів, факторів росту або інших гематопоетичних факторів, які можуть зменшувати негативні сторонні ефекти, що можуть

бути результатом або можуть бути обумовлені введенням фармацевтичної композиції. Цитокінами, лімфокінами, факторами росту або іншими гематопоетичними факторами, зокрема, що корисні в фармацевтичних композиціях винаходу є, але не обмежується, M-CSF, GM-CSF, TNF, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IFN, TNF, G-CSF, Meg-CSF, GM-CSF, тромбопоетин, фактор стоволових клітин, еритропоетин, ангіопоетини, включаючи Ang-1, Ang-2, Ang-4, Ang-Y і/або людський ангіопоетиноподібний поліпептид, васкулярний ендотеліальний фактор росту (VEGF), ангіогенін, кістковий морфогенний протеїн-1 (BMP-1), BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-8, BMP-9, BMP-10, BMP-11, BMP-12, BMP-13, BMP-14, BMP-15, BMP рецептор IA, BMP рецептор IB, мозковий нейротрофічний фактор, ресничний нейротрофічний фактор, рецептор ресничного нейротрофічного фактору, цитокін-індукований нейтрофілхемотактичний фактор 1, цитскін-індукований нейтрофілхемотактичний фактор 2, цитокін-індукований нейтрофілхемотактичний фактор 2, ендотеліальний фактор росту клітин, ендотелій 1, епідермальний фактор росту, епітеліальний нейтрофільний аттрактант, фактор росту фібробластів (FGF) 4, FGF 5, FGF 6, FGF 7, FGF 8, FGF 8b, FGF 8c, FGF 9, FGF 10, кислотний FGF, основний FGF, гліальна лінія клітин нейтрофічного фактору рецептор 1, гліальна лінія клітин нейтрофічного фактору рецептор 2, ростозалежний протеїн, ростозалежний протеїн, ростозалежний протеїн, гепаринзв'язуючий епідермальний фактор росту, гепатоцитний фактор росту, рецептор гепатоцитного фактору росту, інсуліноподібний фактор росту I, рецептор інсуліноподібного фактору росту, інсуліноподібний фактор росту II, інсуліноподібний фактор росту зв'язуючий протеїн, кератиноцитний фактор росту, лейкозоінгібуючий фактор, рецептор лейкозоінгібуючого фактору, фактор росту нервів, рецептор фактору росту нерву, нейтрофін-3, нейтрофін-4, фактор росту плаценти, фактор росту плаценти 2, фактор росту тромбоцитних ендотеліальних клітин, фактору росту тромбоцитів, фактор росту А ланцюга тромбоцитів, фактор росту тромбоциту AA, фактор росту тромбоциту AB, фактор росту В ланцюга тромбоциту, фактор росту тромбоциту BB, рецептор фактору росту тромбоциту, рецептор фактору росту тромбоциту, стимулюючий фактор росту пре-В клітин, фактор стоволових клітин, рецептор фактору стоволових клітин, трансформуючий фактор росту (TGF), TGF, TGF 1, TGF 1,2, TGF 2, TGF 3, TGF 5, латентний TGF 1, TGF, зв'язуючий протеїн I, TGF зв'язуючий протеїн II, TGF зв'язуючий протеїн III, рецептор типу I фактору некрозу пухлини, рецептор типу II фактору некрозу пухлини, рецептор активатора плазміногену урокіназного типу, фактор росту васкулярного ендотелію і хімерні протеїни і їх біологічно або імунологічно активні фрагменти.

Сполуки корисні згідно з винаходом можуть бути кон'юговані або зв'язані по допоміжним замісникам, що промотують будь-які властивості сполук, що можуть бути корисними в способах терапевтичного використання. Такі кон'югати можуть збіль-

шувати вивільнення сполук у певних анатомічно потрібних місцях або регіонах (наприклад, пухлина), що робить можливим підтримання терапевтичних концентрацій сполук в цільових клітинах, змінюючи фармакокінетичні і фармакодинамічні властивості сполук, і/або покращуючи терапевтичний індекс або безпечність сполук. Придатними допоміжними замісниками є, наприклад, амінокислоти, олігопептиди або поліпептиди, наприклад, антитіла, такі як моноклональні антитіла і інші сконструйовані антитіла; і природні або синтетичні ліганди рецепторів в цільових клітинах або тканинах. Іншими придатними допоміжними замісниками є жирні кислоти або ліпідні замісники, для промотування біорозподілення або поглинання сполук цільовими клітинами [дивіться, наприклад, Bradley et al., Clin. Cancer Res. (2001) 7:3229].

Терапевтичний індекс композицій включає одну або більшу кількість сполук винаходу можна збільшити шляхом поєднання сполук(и) з антираковими антитілами як було описано раніше [наприклад, Pietersz and McKinzie, Immunol. Rev. (1992) 129:57; Trail et al., Science (1993) 261:212; Rowlinson-Busza and Epenetos, Curr. Opin. Oncol. 1992; 4:1142]. Пухлина безпосередньо поглинає сполуку винаходу збільшуючи терапевтичну користь через зменшення потенційної неспецифічної токсичності, яка може бути результатом радіаційного лікування або хіміотерапії. В іншому аспекті, Chk1 інгібітори і радіоізотопи або хіміотерапевтичні агенти можуть бути кон'юговані з тією ж самою молекулою антитіла. Альтернативно, Chk1 інгібітор-кон'юговані пухлиноспецифічні антитіла можна вводити до, під час або після введення хіміотерапевтичнокон'югованого антитіла антипухлини або радіоімунотерапії.

Сполуки представленого винаходу можуть збільшувати терапевтичну користь радіаційного і хіміотерапевтичного лікування, включаючи хіміотерапію, первинну (неoad'юванту) хіміотерапію і ад'ювантну радіаційну терапію і ад'юванту хіміотерапію. На додаток, радіаційна і хіміотерапія є часто призначаємою як допоміжні засоби при хірургічному лікуванні раку. Задачею радіаційної і хіміотерапії в ад'ювантній методиці є зменшення ризику повторення і збільшення виживання, коли було встановлено присутність первинної пухлини. Хіміотерапію використовують як допоміжне лікування для раку товстої кишки, легені і раку грудей, часто коли хвороба метастазує. Допоміжну радіаційну терапію призначають при декількох захворюваннях включаючи рак товстої кишки, легені і рак грудей, як описано вище. Наприклад, радіацію часто використовують як до, так і після операції, як компонент стратегії лікування ректальної карциноми. Сполуки представленого винаходу є особливо корисними для використання після операції при лікуванні раку в комбінації з радіо- а/або хіміотерапією.

Сполуки представленого винаходу також можуть радіосенсибілізувати клітину. Термін "радіосенсибілізувати", як тут використовується, стосується молекули, переважно низькомолекулярної молекули, що вводиться людині або іншій тварині в терапевтично ефективній кількості підвищуючи чутливість клітин до електромагнітної

радіації і/або промотуючи лікування захворювань, що лікуються електромагнітною радіацією. Захворюваннями, що лікуються електромагнітною радіацією, є неопластичні захворювання, доброякісні і злоякісні пухлини і ракові клітини.

Лікування електромагнітним випромінюванням інших захворювань не згаданих тут також розглядається представленим винаходом. Терміни "електромагнітна радіація" і "радіація", як тут використовується, включає, але не обмежується, випромінюванням, що має довжину хвилі від  $10^{-20}$  до 100 метрів. Переважні втілення представленого винаходу включають електромагнітне випромінювання: гама-випромінювання ( $10^{-20}$ - $10^{-13}$ м), рентгеновське випромінювання ( $10^{-12}$ - $10^{-9}$ м), ультрафіолетове випромінювання (10нм-400нм), видиме світло (400нм-700нм), інфрачервоне випромінювання (700нм-1,0мм), і мікрохвильове випромінювання (1мм-30см).

Багато протоколів з лікування раку на сьогоднішній день використовують радіосенсибілізатори, що активуються електромагнітним випромінюванням, наприклад, рентгеновським. Прикладами радіосенсибілізаторів, що активуються рентгеновським випромінюванням є, але не обмежується, наступні: метронідазол, мізонідазол, десметилмізонідазол, пімонідазол, етанідазол, німоразол, мітоміцин C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, нікотинамід, 5-бромдеоксиуридин (BUdR), 5-йоддеоксиуридин (IUdR), бромсіеоксицитидин, фтордеоксиуридин (FUdR), гідроксисечовина, цисплатин і їх терапевтичноактивні аналоги і похідні.

Фотодинамічна терапія (PDT) раку використовує видиме світло як радіаційний активатор сенсibilізатору. Прикладами фотодинамічних радіосенсибілізаторів є наступні, але не обмежується: похідні гематопорфірину, PHOTOFRIN®, похідні бензопорфірину, NPe6, етіопорфірини олова (SnET2), феооборбід-а, бактеріохлорофіл-а, нафталоціаніни, фталоціананіни, фталоціанін цинку і їх терапевтично ефективні аналоги і похідні.

Радіосенсибілізатори можна вводити у поєднанні з терапевтично ефективною кількістю одного або більшої кількості сполук на додаток до Chk1 інгібітору, такими сполуками є, але не обмежується, сполуки, що промотують введення радіосенсибілізатору в цільові клітини, сполуки, що контролюють потік терапевтичних препаратів, поживних речовин і/або кисню до цільових клітин, хіміотерапевтичні агенти, що діють на пухлину в присутності або у відсутності додаткової радіації або інші терапевтично ефективні сполуки для лікування раку або інших захворювань. Прикладами додаткових терапевтичних агентів, що можуть бути використані у поєднанні з радіосенсибілізаторами є, але не обмежується, 5-фторурацил-(5-FU), леуковорин, кисень, карбоген, еритроцитарні переливання, перфторвуглеводи (наприклад, FLUOSOLW®-DA), 2,3-DPG, BW12C, блокатори кальцієвих каналів, петоксифілін, сполуки ангіогенезу, гідразин і L-BSO.

Хіміотерапевтичними агентами, що можуть бути використані є, але не обмежується, алкілюючі агенти, антиметаболіти, гормони і їх антагоністи, радіоізотопи, антитіла, також як і природні продукти і їх комбінації. Наприклад, сполука представле-

ного винаходу може вводиться з антибіотиками, такими як доксорубіцин і інші антрациклінові аналоги, алкалоїди гірчиці, такі як циклофосфамід, аналоги піримідину, такі як 5-фторурацил, цисплатин, гідроксисечовина, таксол і їх природні і синтетичні похідні, і їм подібні. Як інший приклад, у випадку змішаних пухлин, таких як аденокарцинома грудей, де пухлини включають гонодотропінзалежні і гонодотропіннезалежні клітини, сполуку мож-

на вводити у поєднанні з леупролідом або гозереліном (синтетичні пептидні аналоги LH-RH). Інші антинеопластичні протоколи включають використання інгібітору з іншими модальностями лікування, наприклад, хірургія або радіація, також згадується тут як "доповнення антинеопластичних модальностей". Приклади хіміотерапевтичних агентів корисних для способу представленого винаходу згадані в наступній таблиці.

Алкілюючи агенти	Епідофілотоксини етопозид	Гормони і антагоністи
Алкалоїди гірчиці	теніпозид	адренокортикостероїдів/антагоністи
мехлоретамін	Антибіотики	преднізон і еквіваленти
циклофосфамід	актимоміцин D дауноміцин	дексаметазон аіноглутетимід
іфосфамід	(рубідоміцин) доксорубіцин	Прогестини
мелфалан	(адріаміцин)	гідроксипрогестерон
хлорарабуцил	мітоксантронеїдарубіцин	капроат
Нітрозосечовини	блеоміцинплікаміцин	медроксипрогестерон ацетат
кармустин (BCNU) ломустин	(мітраміцин)	мегестерол ацетат
(CCNU) семустин (метил-CCNU)	мітоміцинC	Естрогени
Етиленімін/Метилмеламін	дактиноміцин	діетилстібестрол
триетиленмеламін (ТЕМ)	Ферменти	етиніл естрадіол/еквіваленти
триетилен тіофосфорамід	L-аспаргіназа	Антиестроген
(тіотепа)	Модифікатори біологічної	томоксифен
гексаметилеіамін (НММ,	відповіді	Андрогени
альтретамін)	інтерферон-альфа	тестостерон пропіонат
Алікілсульфонати	IL-2	флуоксиместерон/еквіваленти
бусульфан	G-CSF	ти
Триазини	GM-CSP	Антиандрогени
дакарбазин (DTIC)	Агенти диференціації	флутамід
Антиметаболіти	похідні ретинолової кислоти	аналоги гонадотропін-
Аналоги фолієвої кислоти	Радіосенсибілізатори	вивільнюючого гормону
метотрексат	метронідазол	леупролід
триметатрексат	мізонідазол	Нестероїдні антиандрогени
Аналоги піримідину	десметилмізонідазол	флутамід
5-фторурацил	пімонідазол	Фотосенсибілізатори
фтордексоксиуридин	етанідазол	похідні гематопорфірину
гемцитабін	німоразол	Photofrin®
цитозинарабінозид	RSU 1069	похідні бензопорфірину
(АгаС, цитарабін)	EO9	Nre6
5-азацитидин	RB 6145	етіопорфірин олова (SnET2)
2,2'-дифтордеоксицитидин	SR4233	феоборид-а
Аналоги пурину	нікотинамід	бактеріохлорофіл-а
6-меркаптопурин	5-бромдеоксиуридин	нафталоціанани
6-тіогуанін	5-йоддеоксиуридин	фталоціаніни
азатіоприн	бромдеоксиітидин	фталоціаніни цинку
2'-деоксикоформіцин	Змішані	
(пентостатин)	агенти	
еритрогідроксипоніладенін(EHNA)	Кординаційні комплекси	
флударамін фосфат	платини	
2-хлордеоксиаденозин	цисплатин	
(кладрибін, 2-CdA)	карбоплатин	
Топоізомераза Типу I	Антрацендіони	
Інгібітори	мітоксантрон	
камптотецин	Змішені сечовини	
топотекан	гідроксисечовина	
іринотекан	Похідні метилгідразину	
Природні продукти	N-метилгідразин (MNH)	
Антимітотичні лікарські засоби	прокарбазин	
Алкалоїди вінка	Адренокортикоїдні	
вінбластин (VLB)	суспресанти	
вінкристин	мітотан (o,p'-DDD)	
вінорелбін	аіноглутетимід	
	Цитокіни	
	інтерферон ( $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ )	
	інтерлейкін-2	

Таксотер® (доцетаксель)  
естрамустин  
естрамустин фосфат

Прикладами хіміотерапевтичних агентів, що є особливо корисними у поєднанні з радіосенсибілізаторами є, наприклад, адріаміцин, камптотецин, карбоплатин, цисплатин, даунорубіцин, доксорубіцин, інтерферон (альфа, бета, гама), інтерлейкін 2, іринототекан, децетаксель, паклитаксель, топотекан і їх терапевтично ефективні аналоги і похідні.

Як зрозуміло спеціалістам в цій галузі, приведені тут посилання на лікування стосується профілактики; також як і лікування встановлених захворювань або симптомів. Також зрозуміло, що кількість сполуки винаходу, що потрібна при лікуванні змінюється в залежності від природи стану, при якому проводиться лікування, і від віку і стану пацієнта, і в кінці кінців визначається відповідальним лікарем або ветеринаром. Загалом, однак, дози, що використовуються при лікуванні дорослої людини, зазвичай знаходяться в інтервалі від 0,001 мг/кг до приблизно 100 мг/кг на день. Бажана доза може вводиться загальновідомим чином в одиничній дозі або розподілених дозах з прийнятим інтервалом часу, наприклад, як дві, три, чотири або більша кількість піддоз на день. На практиці, лікар визначить необхідний інтервал доз, що є найбільш придатною для кожного окремого пацієнта і дози змінюються в залежності від віку, ваги і відповіді кожного пацієнта. Згадані вище дози є прикладами для середнього випадку, але в окремих випадках можуть бути необхідні вищі або нижчі інтервали дози, і такі інтервали знаходяться в межах представленого винаходу.

Рецептури представленого винаходу можуть вводиться стандартним чином для лікуванні вказаних захворювань, таким як пероральний, парентеральний, трансмукозальний (наприклад, сублінгвально або букальним шляхом), місцево, трансдермально, ректально, за допомогою інгаляції (наприклад, назально або глибокою інгаляцією в легені). Парентеральне введення включає, але не обмежується, внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, інтраперітонеальне, підшкірне, внутрішньом'язове, інтратекальне і інтраартикулярне. Парентеральне введення також може супроводжуватись використанням методик високого тиску, подібних POWDERJECT™.

Для перорального введення, включаючи букальне введення, композиція може бути у формі таблеток або лозенгів сформованих загальновідомим чином. Наприклад, таблетки і капсули для перорального використання можуть містити загальновідомі експієнти, такі як зв'язувальні агенти (наприклад, сироп, акація, желатин, сорбіт, трагакант, клейкоподібний крохмаль або полівінілпіролідон), наповнювачі (наприклад, лактоза, цукор, мікрокристалічна целюлоза, кукурудзяний крохмаль, фосфат кальцію або сорбіт), змачувальні агенти (наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота, поліетилеогліколь або силікагель), дезінтегратори (наприклад, картопляний крохмаль або натрій крохмальгліколят) або змочувальні агенти (наприклад, лаурилсульфат натрію). Таблетки

можуть мати покриття нанесене за допомогою способів добре відомих в цій галузі.

Альтернативно, сполуки представленого винаходу можуть бути включені у оральні рідкі рецептури, наприклад, такі як водні або масляні суспензії, розчини, емульсії, сиропи або еліксири. Однак, рецептури, що містять ці сполуки, можуть бути сухими продуктами для розведення водою або іншими придатними розчинниками перед використанням. Такі рідкі рецептури можуть містити загальновідомі добавки, наприклад, суспендуєчі агенти, такі як сироп сорбіту, метилцелюлоза, глюкоза/сироп цукру, желатин, гідроксиетилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гель стеарату алюмінію і гідрогеновані їстівні жири; емульсифікатори, такі як лецитин, моноолеат сорбіту або акація; неводні розчинники (які можуть включати їстівні олії), такі як олія мигдалю, фракціонована кокосова олія, естери олій, пропіленгліколь і етиловий спирт; і консерванти, такі як метил або пропіл п-гідроксибензоат і сорбінова кислота.

Такі рецептури також можуть бути сформовані як супозиторії, наприклад, що містить загальновідомі основи супозиторіїв, такі як масло какао або інші гліцериди. Композиції для інгаляції можуть бути у формі розчину, суспензії або емульсії, що можуть вводиться у вигляді сухого порошку або у формі аерозолу, в якому використовуються загальновідомі пропеланти, такі як дихлордифторметан або трихлорфторметан. Типові місцеві і трансдермальні рецептури, такі як краплі для очей, креми, мазі, лосьйони і пасти, містять загальновідомі водні або неводні розчинники, або існують у формі лікарських пластирів, пов'язки або мембрани.

Крім того, композиції представленого винаходу можна сформувати для парентерального введення за допомогою ін'єкції або довготривалої інфузії. Рецептури для ін'єкції можуть бути у формі суспензій, розчинів або емульсій в олійних або водних розчинниках і можуть містити формуючі агенти, такі як суспендуєчі, стабілізуєчі і/або диспергуючі агенти. Альтернативно, активний інгредієнт може бути у формі порошку для розведення придатним розчинником (наприклад, стерильною пірогенвільною водою) перед використанням.

Композицію у відповідності з представленим винаходом можна сформувати як депо-рецептуру. Такі довгодіючі рецептури можна вводити за допомогою імплантації (наприклад, підшкірно або внутрішньом'язово) або за допомогою внутрішньом'язової ін'єкції. Відповідно, сполуки винаходу можуть бути сформовані з придатними полімерними або гідрофобними матеріалами (наприклад, емульсія в прийнятному маслі), іонообмінні смоли або як обмеженорозчинні похідні (наприклад, обмеженорозчинні солі).

Для ветеринарного використання, сполука формули (I), (II) або (III) або її нетоксична сіль вводиться у вигляді придатної рецептури у відповідності з нормальною ветеринарною практикою. Ве-

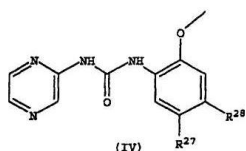
теринар може легко визначити інтервал дозувань і шлях введення, що є найбільш прийнятним для кожної окремої тварини.

Таким чином, винахід забезпечує фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули (I), (II) або (III), разом з її фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм. Також забезпечується спосіб одержання фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули (I), (II), або (III), що полягає у змішуванні сполуки формули (I), (II) або (III), разом з її фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

Специфічні не обмежуючі приклади сполук структурної формули (I), (II) і (III) приведені нижче, синтез яких проводиться згідно з процедурами приведеними далі.

Для полегшення розуміння, сполуки мають особливу структуру, що ототожнюється з відповідним номером сполуки, які приведені в наступних заключних таблицях деяких сполук корисних в способі. Наприклад, структура позначена як Сполука 1 є сполукою структурної формули (IV), в якій  $R^{27}$  є воднем і  $R^{28}$  є  $-C(O)NH(CH_2)_2(2-N\text{-метилпіролідил})$ .

Сполуками придатними в способі є, але не обмежується:



Сполука №	$R^{27}$	$R^{28}$
1	H	
2	H	
3	H	
4	H	
5	H	
6	H	

Сполука №	$R^{27}$	$R^{28}$
7	H	
8	H	
9	H	
10		H
11		H
12	$CH_3$	H
13		H
14	$NH_2$	H
15		H

Сполука №	$R^{27}$	$R^{28}$
16		H
17		H
18		H
19	H	
20		H
21	Cl	
22		H
23	Cl	H
24	H	

45

76977

46

Сполука №	R <sup>27</sup>	R <sup>28</sup>
25	H	
26		H
27	H	
28	H	
29	H	Cl
30		H
31		H
32	H	NH <sub>2</sub>
33	H	
34	H	

Сполука №	R <sup>27</sup>	R <sup>28</sup>
35	H	
36		H
37		H
38	H	H
39	H	
40	H	
41	H	
42		H
43	H	

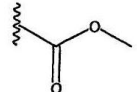
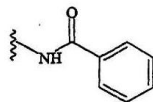
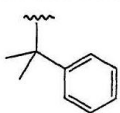
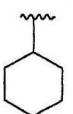
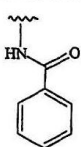
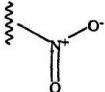
Сполука №	R <sup>27</sup>	R <sup>28</sup>
44	H	
45		H
46	H	
47	H	
48		H
49		H
50		H
51		H

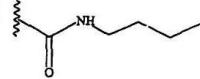
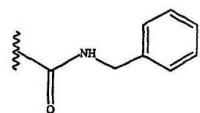
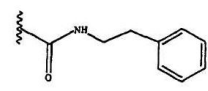
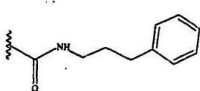
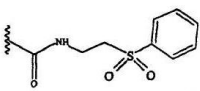
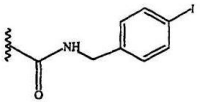
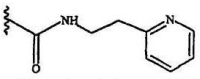
Сполука №	R <sup>27</sup>	R <sup>28</sup>
52	H	
53	H	
54		H
55		H
56		H
57	H	
58	H	
59		H

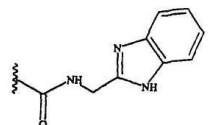
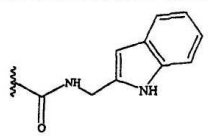
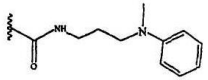
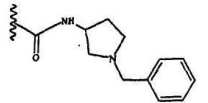
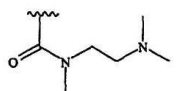
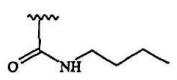
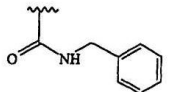
47

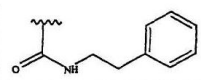
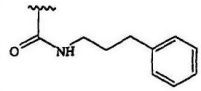
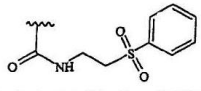
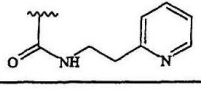
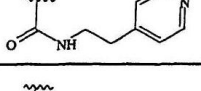
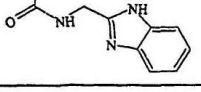
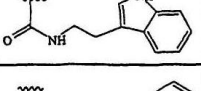
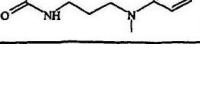
76977

48

Сполука №	R <sup>27</sup>	R <sup>28</sup>
60	H	
61	H	
62		H
63		H
64		H
65	H	

Сполука №	R <sup>27</sup>	R <sup>28</sup>
66	H	
67	H	
68	H	
69	H	
70	H	
71	H	
72	H	

Сполука №	R <sup>27</sup>	R <sup>28</sup>
73	H	
74	H	
75	H	
76	H	
77		H
78		H
79		H

Сполука №	R <sup>27</sup>	R <sup>28</sup>
80		H
81		H
82		H
83		H
84		H
85		H
86		H
87		H



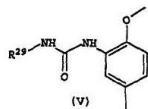
49

76977

50

Сполука №	R <sup>27</sup>	R <sup>28</sup>
88		H

Гетероциклічні замісники:

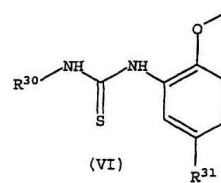


Сполука №	R <sup>29</sup>
89	
90	
91	
92	

Сполука №	R <sup>29</sup>
93	
94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	

Сполука №	R <sup>29</sup>
101	
102	
103	
104	
105	
106	
Сполука №	R <sup>29</sup>
107	

Тіосечовини:



Сполука №	R <sup>30</sup>	R <sup>31</sup>
108		H
109		H
110		H
111		H

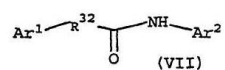
51

76977

52

Сполука №	R <sup>30</sup>	R <sup>31</sup>
112		Cl
113		H
114		Cl

Змішані:



Сполука №	R <sup>32</sup>	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>
115	-N(H)-		
116	-N(H)-		

Сполука №	R <sup>31</sup>	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>
117	-N(H)-		
118	-N(CH <sub>3</sub> )-		
119	-N(H)-		
120	-N(H)-		
121	-N(H)-		
122	-N(H)-		
123	-N(H)-		

Сполука №	R <sup>32</sup>	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>
124	-N(H)-		
125	-N(H)-		
126	-N(H)-		
127	-N(H)-		
128	-O-		
129	-N(H)-		
130	-N(H)-		

Сполука №	R <sup>32</sup>	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>
131	-N(H)-		
132	null		
133	-N(H)-		
134	-N(H)-		
135	-O-		

Сполука №	R <sup>32</sup>	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>
136	-N(H)-		
137	-N(H)-		
138	-N(H)-		
139	-N(H)-		
140	-O-		
141	-O-		

Сполука №	R <sup>32</sup>	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>
142	-N(H)-		
143	-O-		
144	-N(H)-		
145	-N(H)-		
146	-N(H)-		

Сполука №	R <sup>32</sup>	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>
147	-N(H)-		
148	-N(H)-		
149	-O-		
150	-N(H)-		
151	-N(H)-		
152	-N(H)-		

Сполука №	R <sup>32</sup>	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>
153	-N(H)-		
154	-N(H)-		
155	-N(H)-		
156	-N(H)-		
157	-N(H)-		
158	-N(H)-		

Сполука №	R <sup>22</sup>	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>
159	-N(H)-		
160	-N(H)-		
161	-N(H)-		
162	-N(H)-		
163	-N(H)-		
164	-N(H)-		
165	-N(H)-		

Переважаючими сполуками є Сполуки № 2, 4, 6, 12, 72, 76, 83, 84, 88, 89 і 90.

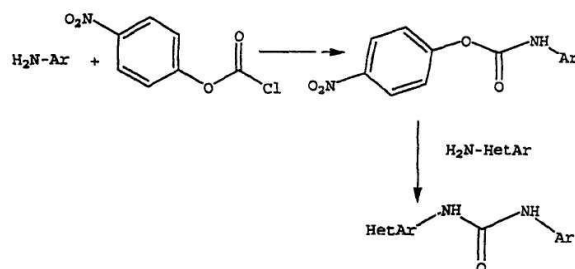
Зазвичай, сполуки структурної формули (I), (II), і (III), включають сполуки формул (IV), (V), (VI), і (VII), можна одержати згідно з наступною синтетичною схемою. На схемі описаній нижче, зрозуміло, що можуть бути використані захисні групи, коли це необхідно у відповідності з загальними принципами синтетичної хімії. Ці захисні групи видаляють на кінцевих стадіях синтезу за основних, кислотних умов або шляхом гідрування, які очевидні для середнього спеціаліста в цій галузі. Шляхом використання прийнятних маніпуляцій і захисту будь-яких хімічних груп може бути здійснений синтез сполук структурних формул (I), (II) і (III), не специфічно приведених тут, за способами аналогічними схемам приведеним далі.

Якщо не вказано інше, всі вихідні матеріали одержували з комерційних джерел і використовували без подальшого очищення. Всі реакції і хроматографічні фракції аналізували за допомогою тонкошарової хроматографії на 250мм платівках з силікагелем, візуалізували УФ (ультрафіолетовим)

світлом і I<sub>2</sub> (йод) плямуванням. Колонкову флеш хроматографію проводили використовуючи силікагель Biotage 40M (230-400меш). Продукти і проміжні сполуки очищали за допомогою флеш хроматографії або ВЕРХ з оберненою фазою.

Як показано далі, сполуки загальних структурних формул (I) і (II) можна одержати за допомогою наступних загальних схем синтезу.

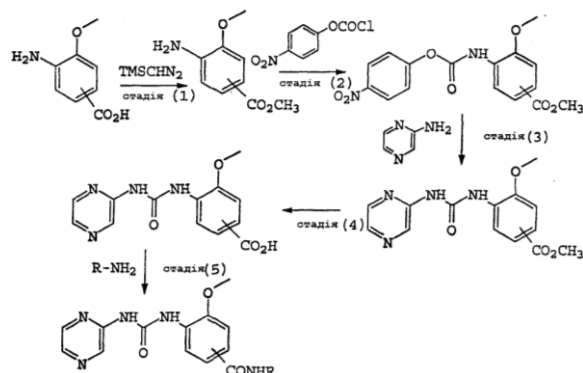
Загальна схема 1



Загалом, ариламін представлений формулою Ar-NH<sub>2</sub> реагує з приблизно 0,75-1,25 молярними еквівалентами 4-нітрофенілхлорформіату. Реакцію переважно проводять у інертній атмосфері, наприклад, азот (N<sub>2</sub>), і зазвичай підтримують низьку температуру (приблизно 0°C). Одержаний продукт обробляють приблизно 0,75-1,25 молярними еквівалентами гетероариламіну представленого формулою HetAr-NH<sub>2</sub>, переважно у інертній атмосфері при кімнатній температурі (приблизно 25°C), одержуючи неочищений арил піразин-дизаміщену сечовину.

Більш особлива ілюстрація одержання сполук стандартних формул (I) і (II) може включати, наприклад, наступну Загальну схему 2.

Загальна схема 2



Стадія (1): TMS Діазометан естерифікація

До охолодженого (приблизно 0°C) розчину, що перемішується, 4-аміно-3-метоксибензойної кислоти (5,0г; 30ммоль) в сухому метанолі (150мл) повільно протягом 1 години додавали триметилсилілдіазометан (60мл 2,0М розчин в гексанах, 120ммоль). Після перемішування протягом 4 годин, реакцію концентрували при пониженому тиску, розчиняли в етилацетаті (200мл), промивали 10% водним карбонатом натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували у вакуумі одержуючи бажаний естер як майже білу-тверду

речовину (94% вихід).

Стадія (2): п-Нітрофенілкарбамат

До перемішаного охолодженого (приблизно 0°C) розчину метил 3-аміно-4-метоксибензоату (5,0г; 27,6ммоль) в сухому дихлорметані (175мл) в атмосфері азоту (N<sub>2</sub>) додавали піридин (2,34мл; 29ммоль) після чого 4-нітрофенілхлорформіат (5,8г; 29ммоль). після перемішування протягом 8 годин, реакційну суміш промивали 2N водною хлорводневою кислотою (2×200мл), насиченим водним бікарбонатом натрію (2×200мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (200мл), потім сушили (MgSO<sub>4</sub>) і фільтрували. Фільтрований розчин розводили етилацетатом і гексанами (приблизно 800мл) до утворення осаду. Тверду речовину збирали на воронці Бюхнера з відсмоктуванням, і сушили на повітрі одержуючи бажаний карбамат як білу тверду речовину (70% вихід).

Стадія (3): Конденсування карбамату

До розчину, що перемішується, 4-метокси-3-(4-нітрофеноксикарбоніламіно)-бензойної кислоти метилового естеру (30г; 8,7ммоль) в сухому N-метилпіролідіні (50мл) в атмосфері N<sub>2</sub> при кімнатній температурі додавали амінопіразин (0,84г; 8,8ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 6 годин, потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Розводили етилацетатом (200мл) і водою (200мл) одержуючи бажану сечовину як білу тверду речовину (54% вихід).

Стадія (4): Гідроліз гідроксидом літію

До розчину, що перемішується, 4-метокси-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензойної кислоти метилового естеру (1,0г; 3,3ммоль) в метанолі (35мл) при кімнатній температурі додавали водний гідроксид літію (5мл 2N розчину; 10ммоль). Реакцію нагрівали при 67°C протягом 15 годин, потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Реакцію розводили водою (100мл) і промивали етилацетатом (2×100мл). рН водного шару доводили до рН 5,2 викоиистовуючи 2N водну хлорводневу кислоту, і одержаний осад збирали на воронці Бюхнера з відсмоктуванням і сушили на повітрі одержуючи бажану кислоту як білу тверду речовину.

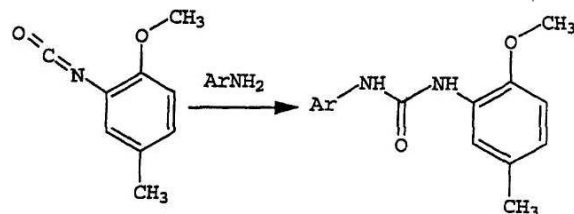
Стадія (5): НВТУ конденсування

До розчину кислоти, що перемішується, (30мг; 0,11ммоль) в сухому N-метилпіролідіні (2мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту додавали О-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфат (НВТУ; 45мг; 0,12ммоль), 4-(2-аміноетил)морфолін (15,7л; 0,12ммоль) і діізопропілетиламін (34л, 0,2ммоль). Одержаний розчин перемішували 5 годин, потім розводили етилацетатом (30мл) і 10% водним карбонатом натрію (30мл). Після інтенсивного перемішування при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, осад збирали на воронці Бюхнера з відсмоктуванням і сушили на повітрі одержуючи бажаний амід як білу тверду речовину (59% вихід).

Наступні сполуки одержували використовуючи загальну методику описану до Загальної схеми 2, але замінюючи R групою показану нижче R групу показану на Загальній схемі 2:

Сполука №	R група	Характеристики
22		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> ДМСО) δ 10,15 (ш с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,69 (д, 1H), 8,53 (т, 1H), 8,27 (т, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,53 (дд, 1H), 3,96 (ш с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,67-3,53 (м, 6H), 3,29 (т, 2H), 3,10 (т, 2H). НРМС (есі, позитивна) m/e 401,2 (M + 1).
11		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> ДМСО) δ 10,14 (ш с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,66 (д, 1H), 8,27 (дд, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,51 (дд, 1H), 7,03 (д, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,53 (ш с, 1H), 3,33 (д, 2H), 3,21 (ш с, 1H), 3,02 (ш с, 1H), 2,78 (д, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,31 (ш с, 1H), 2,13 (ш с, 1H), 1,99-1,82 (м, 2H). НРМС (есі, позитивна) m/e 399,2 (M + 1).
25		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> ДМСО) δ 10,20 (ш с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,31-8,26 (м, 2H), 8,21 (ш с, 1H), 7,52-7,44 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,72 (т, 2H), 3,56 (т, 3H).
28		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> ДМСО) δ 10,22 (ш с, 1H), 8,90 (ш с, 1H), 8,64 (т, 1H), 8,31-8,28 (м, 2H), 8,19 (д, 1H), 7,51-7,47 (м, 2H), 3,97 (ш с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,69-3,52 (м, 6H), 3,30 (т, 2H), 3,11 (т, 2H). НРМС (есі, позитивна) m/e 401,1 (M + 1).
1		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> ДМСО) δ 10,20 (ш с, 1H), 8,88 (ш с, 1H), 8,40 (т, 1H), 8,32 (т, 1H), 8,23 (дд, 2H), 7,47 (д, 1H), 7,43 (дд, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,91 (с, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,05-1,98 (м, 2H), 1,93-1,80 (м, 2H), 1,60 (с, 1H), 1,43 (с, 1H). НРМС (есі, позитивна) m/e 399,0 (M + 1).
35		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> ДМСО) δ 10,21 (ш с, 1H), 8,88 (ш с, 1H), 8,48 (ш с, 1H), 8,32 (т, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 7,50 (ш с, 1H), 7,46 (дд, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,36 (с, 2H), 3,10 (т, 2H), 2,83 (с, 3H). НРМС (есі, позитивна) m/e 409,0 (M + 1).
44		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> ДМСО) δ 11,47 (ш с, 1H), 8,48 (ш с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,25-8,23 (м, 2H), 7,06-7,02 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,38 (ш с, 2H), 3,04 (ш с, 3H), 1,21 (ш с, 3H). НРМС (есі, позитивна) m/e 330,0 (M + 1).

Загальна схема 3



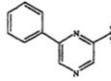



Ізоціанат

До розчину, що перемішується, 2-метокси-5-метилфенілізоціанату (43мг; 0,3ммоль) в сухому дихлоретані (0,4мл) в реакційній колбі в атмосфері азоту додавали 2-амінохінокалін (43,5мг; 0,3ммоль). Колбу закривали і нагрівали при 80°C протягом ночі (14 годин). Реакційну суміш потім фільтрували і залишок промивали дихлорметаном одержуючи бажану сечовину як білу тверду речовину (91% вихід).

Наступні сполуки одержували використовуючи загальну методику описану до Загальної схеми 3, але замінюючи Ar групою показану нижче Ar групу показану на Загальній схемі 3:

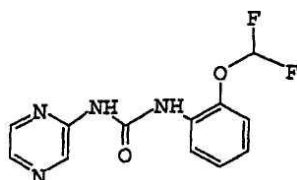
Сполука №	Ar група	Характеристики
90		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> ДМСО) δ 11,65 (ш с, 1H), 10,58 (ш с, 1H), 10,58 (ш с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,84-7,80 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 6,98 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 6,84 (дд, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,25 (с, 3H). НРМС (есі, позитивна) m/e 309,1 (M + 1).

96		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> О) δ 9,61 (с, 1H), 8,06 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 6,88 (дд, 1H), 8,87 (д, 1H), 5,42 (д, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,33 (с, 3H). HRMS (есі, позитивна) m/e 259,0 (M + 1).
97		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> О) δ 11,29 (с, 1H), 10,64 (с, 1H), 9,05 (д, 1H), 8,70 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 6,92 (д, 1H), 6,81 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,24 (с, 3H). HRMS (есі, позитивна) m/e 259,0 (M + 1).
91		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, D <sub>2</sub> О) δ 11,12 (ш с, 1H), 8,61 (ш с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,14 (д, 1H), 8,04-8,01 (м, 2H), 7,55-7,50 (м, 3H), 6,86 (дд, 1H), 6,76 (д, 1H), 3,52 (с, 3H), 2,35 (с, 3H). HRMS (есі, позитивна) m/e 335,2 (M + 1).
12		<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, d <sub>6</sub> -ДМСО) δ : 10,10 (с, 1H), 10,00 (ш с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,93 (д, 1H), 6,81 (д, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,28 (с, 3H). <sup>13</sup> C ЯМР (75 МГц, d <sub>6</sub> -ДМСО) δ : 151,5, 149,3, 146,0, 140,9, 137,2, 135,2, 129,2, 127,7, 122,7, 119,5, 110,8, 55,9, 20,5

## Приклади

## Приклад 1

## Одержання Сполуки 115



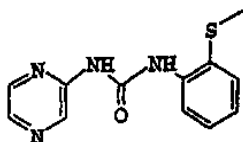
## 1-[2-(1,1-дифторметокси)феніл]-3-піразин-2-ілсечовина

2-(Дифторметокси)фенілізоціанат (1,0г, 5,4ммоль) і амінопіразин (0,51г, 5,4ммоль) піддавали взаємодії протягом 6 годин в диметоксиетані (20мл), що кипить.

Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури до висадження продукту, який збирали фільтруванням, промивали етилацетатом і сушили у вакуумі (765мг, 50%). <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ : 10,49 (ш с, 1H), 10,26 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,35-8,24 (м, 3H), 7,53-7,00 (м, 4H).

## Приклад 2

## Одержання Сполуки 165



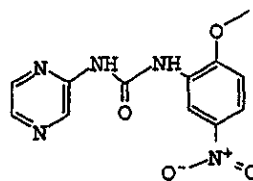
## 1-(2-метилсульфанілфеніл)-3-піразин-2-ілсечовина

2-(Метилтіофеніл)ізоціанат (1,0г, 6,1ммоль) і амінопіразин (0,58г, 6,1ммоль) піддавали взаємодії протягом 16 годин у диметоксиетані, що кипить, (40мл). Продукт висаджували з охолодженої реакційної суміші і збирали фільтруванням, промивали диметоксиетаном і сушили у вакуумі (715мг, 45%). <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ : 10,35 (ш с, 1H), 10,29 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,29 (т, 1H), 7,10 (т, 1H), 2,43 (с, 3H). <sup>13</sup>C ЯМР (75МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ : 151,8, 149,2, 140,5, 137,5, 137,3, 135,2, 130,1, 127,1,

126,9, 123,7, 121,4, 16,5.

## Приклад 3

## Одержання Сполуки 159

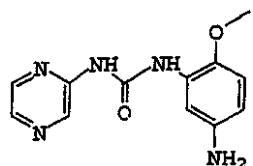


## 1-(2-метокси-5-нітрофеніл)-3-піразин-2-ілсечовина

Суміш 2-метокси-5-нітрофенілізоціанату (5,0г, 25ммоль) і амінопіразину (2,5г, 26ммоль) в тетрагідрофурани (ТГФ, 250мл) перемішували при кип'ятінні із зворотнім холодильником протягом 24 годин. Продукт висаджували з охолодженої реакційної суміші і збирали фільтруванням, промивали етилацетатом і сушили у вакуумі (4,3г, 57%). <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) (суміш ротамерів) δ : 10,38 (ш с, 1H), 10,27 (с, 1H), 9,39, 8,88 (2 синглети, 1H), 9,10 (д, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 7,98-8,25 (м, 1H), 7,97-7,84 (м, 1H), 4,05, 4,03 (2 синглети, 77:28 співвідношення, 3H).

## Приклад 4

## Одержання Сполуки 14



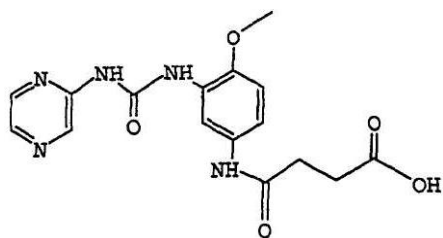
## 1-(5-аміно-2-метоксифеніл)-3-піразин-2-ілсечовина

Розчин (2-метокси-5-нітрофеніл)-3-піразин-2-ілсечовини (Сполука 159, Приклад 3) (16,9г, 55ммоль) в диметилформаміді (ДМФА, 320мл) збовтували в Н<sub>2</sub> в присутності каталізатору паладій на вугіллі (Pd/C) (1,6г, 10% Pd) при 80°C протягом 12г. Додавали другу порцію каталізатору (1,6г) і збовтування продовжували ще 8г при тій же самій температурі. Розчин фільтрували крізь шар целіту використовуючи ще 200мл ДМФА. Фільтрат концентрували у вакуумі і залишок розтирали з метанолом (100мл). Тверду речовину збирали, перемішували у киплячому метанолі і тверді речовини (1,8г) відфільтровували і відкидали. Фільтрат охолоджували при 4°C протягом ночі. Тверді речовини (1,4г) видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували у вакуумі до жовто-коричневої твердої речовини (2,6г). Неочищену тверду речовину розтирали з ТГФ (200мл), збирали фільтруванням і сушили у вакуумі одержуючи продукт як жовто-коричневу тверду речовину (1,85г, 13%). <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ : 10,10 (с, 1H), 9,94 (ш с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,75 (д, 1H), 6,21 (д, 1H), 4,70 (с, 2H), 3,76 (с, 3H). <sup>13</sup>C ЯМР (75МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ : 151,4, 149,4, 142,6, 140,9, 139,8, 137,2, 135,2, 128,7, 112,8, 107,7, 106,0, 56,8.

## Приклад 5

## Одержання Сполуки 48

61

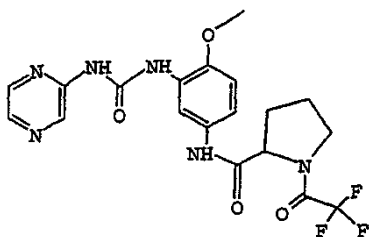


N-[4-метокси-3-(3-піразин-2-ілуреїдо)феніл]сукцинамінова кислота

Розчин 1-(5-аміно-2-метоксифеніл)-3-піразин-2-ілсечовини (Сполука 14, Приклад 4) (260мг, 1ммоль) і сукциновий ангідрид (131мг, 1,3ммоль) в сухому піридині (10мл) перемішували 16г при кімнатній температурі. Одержану тверду речовину збирали фільтруванням і розтирали з хлороформом і сушили у вакуумі одержуючи майже білий продукт (175мг, 50%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{d}_6$ -ДМСО)  $\delta$  : 10,15 (с, 1H), 10,05 (с, 1H), 9,87 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,33 (с, 2H), 8,24 (с, 1H), 7,42 (дд,  $J=8,8$ , 2,2Гц, 1H), 6,96 (д,  $J=8,8$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,54 (ш с, 4H).

Приклад 6

Одержання Сполуки 36



(S)-1-(2,2,2-трифторетаноїл)піролідін-2-карбонової кислоти [4-метокси-3-(3-піразин-2-ілуреїдо)феніл]амід

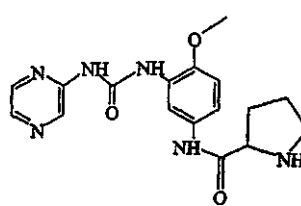
Розчин 1-(5-амінометоксифеніл)-3-піразин-2-ілсечовини (Сполука 14, Приклад 4) (105мг, 0,4ммоль) в сухому піридині (2мл) при 0°C обробляли розчином N-трифторацетил-(S)-пролінхлориду (0,1М в дихлорметані, 4,5мл, 0,45ммоль) і перемішували 2г при кімнатній температурі. Реакцію гасили 1N HCl (50мл) і екстрагували етилацетатом (3×50мл). Об'єднані органічні розчини промивали 1N HCl (2×20мл), водою (20мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (20мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі до бежевої твердої речовини (60мг). Перекристалізували з ацетонітрилу одержуючи кінцевий твердий продукт (30мг, 17%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{d}_6$ -ДМСО)  $\delta$  : (10,16-10,06, м, 3H), 8,90 (с, 1H), 8,36-8,30 (м, 2H), 8,25 (д,  $J=2,6$ Гц, 1H), 7,42 (дд,  $J=8,8$ , 2,6Гц, 1H), 6,98 (д,  $J=8,8$ Гц, 1H), 4,57 (дд,  $J=8,5$ , 4,4Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,73 (т,  $J=6,5$ Гц, 1H), 2,27-2,21 (м, 1H), 2,06-1,90 (м, 3H). НРМС (есі, позитивна)  $m/e$  453,1 (M+1).

Приклад 7

Одержання Сполуки 16

76977

62

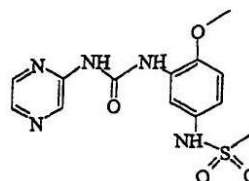


(S)-піролідін-2-карбонової кислоти [4-метокси-3-(3-піразин-2-ілуреїдо)феніл]амід

Суспензію (S)-1-(2,2,2-трифторетаноїл)піролідін-2-карбонової кислоти [4-метокси-3-(3-піразин-2-ілуреїдо)феніл]аміду (Сполука 36, Приклад 6) (22мг, 0,05ммоль) в суміші метанолу (MeOH, 5мл) і води (приблизно 0,25мл) обробляли KOH (100мг, великий надлишок). Протягом 10 хвилин всі інгредієнти розчинялись. Реакційну суміш обробляли водою (20мл) і екстрагували етилацетатом (2×20мл). Органічні шари об'єднували і промивали водою (10мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (10мл), сушили сульфатом натрію і концентрували до жовто-коричневої твердої речовини (13мг, 75%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{d}_6$ -ДМСО)  $\delta$  : 10,13 (с, 1H), 10,03 (с, 1H), 9,85 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,38-8,28 (м, 2H), 8,25 (д,  $J=2,6$ Гц, 1H), 7,41 (дд,  $J=8,8$ , 2,6Гц), 6,98 (д,  $J=8,8$ Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,69 (дд,  $J=8,7$ , 5,6Гц, 1H), 2,94-2,87 (м, 2H), 2,10-1,97 (м, 1H), 1,81-1,60 (м, 3H). НРМС (есі, позитивна)  $m/e$  357,1 (M+1).

Приклад 8

Одержання Сполуки 42

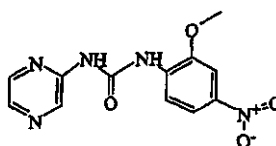


N-[4-метокси-3-(3-піразин-2-ілуреїдо)феніл]метансульфонамід

Розчин 1-(5-аміно-2-метоксифеніл)-3-піразин-2-ілсечовини (Сполука 14, Приклад 4) (260мг, 1ммоль) в сухому піридині (15мл) обробляли метансульфонілхлоридом (0,08мл, 1ммоль) і перемішували 16г при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і тверду речовину розтирали з етанолом, збирали фільтруванням і сушили у вакуумі одержуючи продукт (205мг, 61%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{d}_6$ -ДМСО)  $\delta$  : 10,16 (с, 1H), 10,07 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,19 (д,  $J=2,2$ Гц, 1H), 7,04 (д,  $J=8,8$ Гц, 1H), 6,91 (дд,  $J=8,7$ , 2,4Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,91 (с, 3H).

Приклад 9

Одержання Сполуки 65



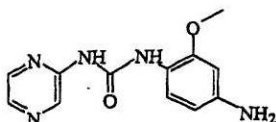
1-(2-метокси-4-нітрофеніл)-3-піразин-2-ілсечовина

Суміш 2-метокси-4-нітрофенілізоціанату (15,0г,

77ммоль) і амінопіразину (7,35г, 77ммоль) в ТГФ (600мл) перемішували при кип'ятінні із зворотнім холодильником протягом 24 годин. Продукт висаджували з охолодженої реакційної суміші і збирали фільтруванням, промивали етилацетатом, розтирали з гарячим етанолом і сушили у вакуумі (16,3г, 73%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  : 10,50 (ш с, 1H), 10,42 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,32 (д, 1H), 7,95 (дд,  $J=9,1$ , 2,4Гц, 1H), 7,84(д,  $J=2,4$ Гц, 1 H), 4,08 (с, 3H).

Приклад 10

Одержання Сполуки 32

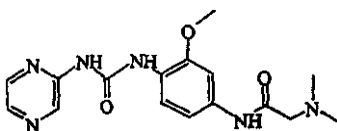


1-(4-аміно-2-метоксифеніл)-3-піразин-2-ілсечовина

Розчин (2-метокси-4-нітрофеніл)-3-піразин-2-ілсечовини (Сполука 65, Приклад 9) (7,9г, 27ммоль) в ДМФА (300мл) збовтували в  $\text{H}_2$  в присутності Pd/C каталізатору (1,6г, 10% Pd) при  $110^\circ\text{C}$  протягом 4г. Суміш фільтрували крізь шар целіту використовуючи ще 200мл ДМФА. Фільтрат концентрували у вакуумі і залишок перекристалізували з етанолу (з стадією гарячого фільтрування) одержуючи світло-сірий продукт (2,9г, 41%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  : 9,83 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,86 (с, 1 H), 8,28 (с, 1H), 8,19 (д,  $J=2,5$ Гц, 1H), 7,64 (д,  $J=8,5$ Гц, 1H), 6,31 (д,  $J=2,0$ Гц, 1H), 6,13 (дд,  $J=8,5$ , 2,0Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 3,79 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (75МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  : 151,6, 150,0, 149,6, 145,2, 140,9, 136,9, 135,1, 121,6, 116,8, 105,5, 98,0, 55,4.

Приклад 11

Одержання Сполуки 3



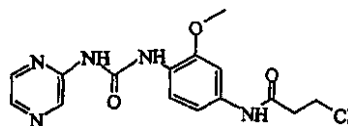
С-диметиламіно-N-[3-метокси-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)феніл]ацетамід

Розчин N,N-диметилгліцину (124мг, 1,2ммоль) і триетиламіну (0,33мл, 2,4ммоль) в сухому ацетонітрилі (5мл) при  $0^\circ\text{C}$  обробляли по краплям ізобутилхлорформіатом (0,16мл, 1,2ммоль) і перемішували 15хв. Цю суміш обробляли по краплям розчином 1-(4-аміно-2-метоксифеніл)-3-піразин-2-ілсечовини (Сполука 32, Приклад 10) (100мг, 0,4ммоль) в диметилсульфоксиді (ДМСО, 1мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3г, гасили водою (20мл) і екстрагували етилацетатом (2×15мл). Об'єднані органічні розчини промивали водою (10мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (10мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в ДМСО (1мл) і очищали за допомогою ВЕРХ (УМС 20×50мм С18 CombiPrep колонка, 20мл/хв, 2-50%  $\text{CH}_3\text{CN}$ /вода за 6хв, всі розчинники містили 0,05% трифтороцтової кислоти (TFA), вводили 0,35мл, детектор з 254нм, дов-

жина лінії детектору 0,2мм). Фракції, що містять, продукт концентрували у вакуумі одержуючи продукт як трифторацетатну (TFA) сіль (24мг, 17%).

Приклад 12

Одержання Сполуки 8

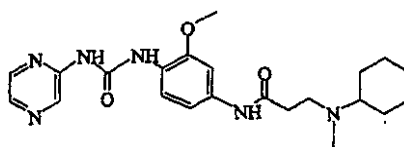


3-хлор-N-[3-метокси-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)феніл]пропіонамід

Розчин 1-(4-аміно-2-метоксифеніл)-3-піразин-2-ілсечовини (Сполука 32, Приклад 10) (259мг, 1ммоль) в піридині (3мл) при  $0^\circ\text{C}$  обробляли хлорацетилхлоридом (0,29мл, 3ммоль). Суспензію нагрівали при  $80^\circ\text{C}$  до розчинення більшості твердих речовин, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і продукт висаджували ефіром (10мл). Цей неочищений продукт використовували без подальшого очищення в наступних реакціях, але порцію (30мг) очищали за допомогою ВЕРХ (Luna 10×250мм С18 колонка, 4,7мл/хв, 2-80%  $\text{CH}_3\text{CN}$ /вода за 15хв, всі розчинники містили 0,05% TFA, вводили 0,25мл, детектор з 254нм, довжина лінії детектору 0,3мм). Фракції, що містять продукт, концентрували у вакуумі одержуючи продукт.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  : 10,00 (с, 2H), 9,94 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,32 (дд,  $J=2,5$ , 1,5Гц, 1H), 8,23 (д,  $J=2,6$ Гц, 1H), 8,05 (д,  $J=8,7$ Гц, 1H), 7,49 (д,  $J=2,1$ Гц, 1H), 7,07 (дд,  $J=8,7$ , 2,1Гц, 1H), 3,90-3,80 (м, 5H), 2,80 (т,  $J=6,2$ Гц, 2H). НРМС (есі, позитивна)-m/e 350, 352 (M+1).

Приклад 13

Одержання Сполуки 4



(циклогексилметиламіно)-N-[3-метокси-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)феніл]пропіонамід

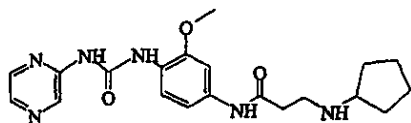
Суміш 3-хлор-N-[3-метокси-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)феніл]пропіонамиду (Сполука 8, Приклад 12) і N-циклогексилметиламіну (0,5мл, великий надлишок) нагрівали при  $80^\circ\text{C}$  протягом 1г і охолоджували до кімнатної температури. Неочищений продукт висаджували ефіром (10мл), збирали фільтруванням і розчиняли в ДМСО (0,5мл). Аліквоти (приблизно 0,25мл) очищали за допомогою ВЕРХ (Luna 10×250мм С18 колонка, 4,7мл/хв, 2-80%  $\text{CH}_3\text{CN}$ /вода за 15хв, всі розчинники містили 0,05% трифтороцтової кислоти, детектор з 254нм, довжина лінії детектору 0,3мм). Фракції, що містять продукт, концентрували у вакуумі одержуючи продукт як TFA сіль (4,7мг, 11%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  : 10,18 (с, 1H), 10,07 (с, 1H), 9,98 (с, 1H), 9,04 (ш с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,33 (дд,  $J=2,6$ , 1,5Гц, 1H), 8,24 (д,  $J=2,6$ Гц, 1H), 8,08 (д,  $J=8,7$ Гц, 1H), 7,43 (д,  $J=2,1$ Гц, 1H), 7,09 (дд,  $J=8,7$ , 2,1Гц, 1H), 3,90-3,83 (м, 1H), 3,30-3,16 (м, 2H), 2,81 (т,  $J=6,7$ Гц, 1H), 2,74 (д,  $J=5,0$ Гц, 2H), 2,03-1,89 (м,



2H), 1,89-1,75 (м, 2H), 1,70-1,53 (м, 1H), 1,46-1,10 (м, 5H). НРМС (ЕСІ, позитивна) m/e 427,2 (M+1).

Приклад 14

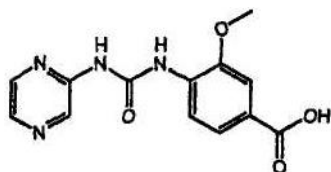
Одержання Сполуки 2



3-циклопентиламіно-N-[3-метокси-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)феніл]пропіонамід

Суміш 3-хлор-N-[3-метокси-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)феніл]пропіонамід (Сполука 8, Приклад 12) і циклопентиламіну (0,5мл, великий надлишок) нагрівали при 80°C протягом 1г і охолоджували до кімнатної температури. Продукт висаджували ефіром (10мл), збирали фільтруванням, промивали ефіром і сушили у вакуумі (24мг, 60%). <sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ : 10,14 (с, 1H), 10,03 (с, 1H), 9,93 (с, 1H), 8,87 (д, J=1,1Гц, 1H), 8,31 (дд, J=2,6, 1,5Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,7Гц, 1H), 8,03(д, J=8,7Гц, 1H), 7,47 (д, J=2,1Гц, 1H), 7,04 (дд, J=8,7, 2,1Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,05 (квінтет, J=6,3Гц, 1H), 2,80 (т, J=6,6Гц, 2H), 2,44 (т, J=6,6Гц, 2H), 1,80-1,67 (м, 2H), 1,65-1,56 (м, 2H), 1,53-1,42 (м, 2H), 1,37-1,27 (м, 2H). НРМС (есі, позитивна) m/e 399,1 (M+1).

Сполука 166



3-Метокси-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензойна кислота

Стадія 1: Метил 3-аміно-4-метоксибензоат. До охолодженого (приблизно 0°C), розчину 4-аміно-3метоксибензойної кислоти (5,0г, 30ммоль), що перемішується, в сухому метанолі (150мл) повільно протягом 1 години додавали триметилсилілдіазометан (60мл 2М розчину в гексанах, 120ммоль). Після перемішування протягом 4 годин, реакцію концентрували при пониженому тиску, розчиняли в етилацетаті (200мл), промивали 10% водним карбонатом натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували у вакуумі одержуючи бажаний естер як майже білу-тверду речовину (94% вихід).

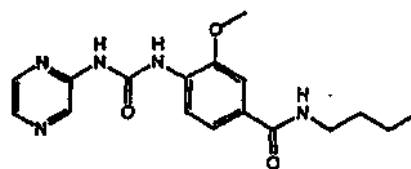
Стадія 2: 4-Метокси-3-(4-нітрофеноксикарбоніламіно)бензойної кислоти метиловий естер. До перемішувача охолодженого (приблизно 0°C) розчину метил 3-аміно-4-метоксибензоату (5,0г, 27,6ммоль) в сухому дихлорметані (90мл) в атмосфері азоту додавали піридин (2,34мл, 29ммоль) після чого 4-нітрофенілхлорформіат (5,8г, 29ммоль). Після перемішування протягом 1 години, реакцію розводили 200мл дихлорметану і промивали 2N водною хлорводневою кислотою (2×200мл), насиченим водним бікарбонатом натрію (2×200мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (200мл),

потім сушили (MgSO<sub>4</sub>) і фільтрували. Фільтрований розчин концентрували до білої твердої речовини, що відповідає бажаному карбамату (98% вихід).

Стадія 3: 3-Метокси-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензойної кислоти метиловий естер. До розчину, що перемішується, 4-метокси-3-(4-нітрофеноксикарбоніламіно)бензойної кислоти метилового естеру (10,64г, 30,7ммоль) в сухому N-метилпіролідіноні (31мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту додавали амінопіразин (2,92г, 30,7ммоль) і реакцію нагрівали при 85°C. Через 6 годин, реакцію охолоджували до кімнатної температури і розтирали з етилацетатом (200мл). Одержаний осад відфільтровували, промивали етилацетатом і сушили одержуючи сечовину як жовто-коричневу тверду речовину (66% вихід).

Стадія 4: 3-Метокси-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензойна кислота. До перемішувача суспензії 3-метокси-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензойної кислоти метилового естеру (6,07г, 20ммоль) в 200мл 3:1 MeOH:H<sub>2</sub>O при кімнатній температурі в атмосфері азоту додавали моногідрат гідроксиду літію (8,4г, 200ммоль) і реакцію нагрівали при 65°C протягом ночі. Реакцію потім охолоджували до кімнатної температури і більшу частину метанолу видаляли за допомогою роторного випаровування. Суспензію, що залишилась, нейтралізували до pH приблизно 4 концентрованою HCl. Одержаний осад виділяли фільтруванням і промивали H<sub>2</sub>O і потім сушили при високому вакуумі одержуючи бажану кислоту як білу тверду речовину (5,34г, 93%). <sup>1</sup>Н-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,89 (ш с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 3,91 (с, 3H).

Сполука 167

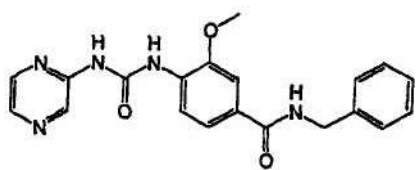


N-Бутил-3-метокси-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

До суспензії, що перемішується, Сполуки 1хх (32мг, 0,11ммоль) в 1мл НМР при кімнатній температурі в закритій реакційній колбі додавали НВТУ (0,4М в NMP, 300мкл, 0,12ммоль) і суспензію перемішували протягом 15 хвилин. Потім додавали N-бутиламін (0,4М в NMP, 300мл, 0,12ммоль) після чого DIEA (38мкл, 0,22ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і потім розводили EtOAc (20мл) і 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20мл) і швидко перемішували протягом 5 хвилин. Одержаний осад виділяли фільтруванням і промивали H<sub>2</sub>O і EtOAc. Після висушування на повітрі, амід виділяли як майже білу-тверду речовину (12,2мг, 32 %). <sup>1</sup>Н-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,92 (ш с, 1H), 8,37 (ш с, 2H), 8,23 (д, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,47 (д, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,23 (к, 2H), 1,52 (м, 2H), 1,35 (м, 2H), 0,92 (т, 3H) НРМС (хіат, позитивна) m/e 344,1 (M+1).

Сполука 168

67



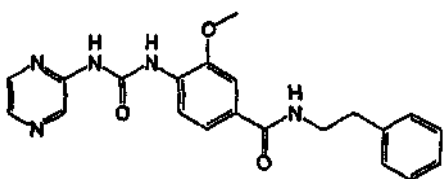
N-Бензил-3-метокси-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 167 використовуючи бензиламін (39% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,96 (т, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,44 (м, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,35 (м, 4H), 7,23 (м, 1H), 4,46 (д, 2H), 3,97, (с, 3H).

НРМС (хіат, позитивна) m/e 378,1 (M+1)

Сполука 169



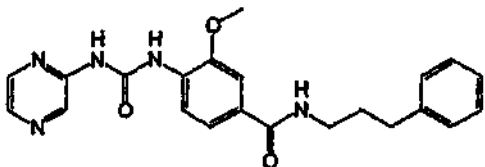
3-Метокси-N-фенетил-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 167 використовуючи фенетиламін (49% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,92 (ш с, 1H), 8,51 (т, 1H), 8,36 (ш с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,36-7,20 (м, 5H), 3,98 (с, 3H), 3,46 (м, 2H), 2,84 (дд, 2H).

НРМС (хіат, позитивна) m/e 392,1 (M+1)

Сполука 170



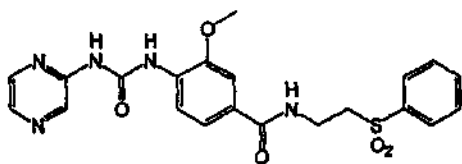
3-Метокси-N-(3-фенілпропіл)-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 167 використовуючи фенпропіламін (71% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,92 (ш с, 1H), 8,40 (т, 1H), 8,36 (ш с, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,32-7,18 (м, 5H), 3,97 (с, 3H), 3,25 (м, 2H), 2,61 (м, 2H), 1,82 (м, 2H).

НРМС (хіат, позитивна) m/e 406,1 (M+1)

Сполука 171



N-(2-Бензолсульфонілетил)-3-метокси-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 167 використовуючи 2-бензолсульфонілетиламін (57% вихід).

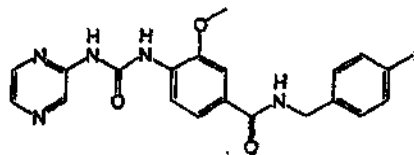
76977

68

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,90 (ш с, 1H), 8,43 (ш м, 1H), 8,35 (ш с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,38 (с, 1H), 7,33 (д, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,59 (м, 2H), 3,55 (м, 2H).

НРМС (хіат, позитивна) m/e 456,0 (M+1)

Сполука 172



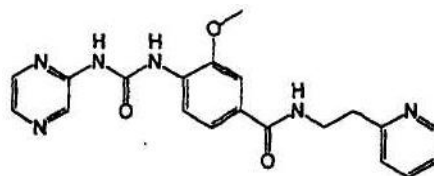
N-(4-Йод-бензил)-3-метокси-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 167 використовуючи 4-йодбензиламін (66% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,97 (т, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,69 (д, 2H), 7,56 (м, 2H), 7,16 (д, 2H), 4,41 (д, 2H), 3,97 (с, 3H).

НРМС (хіат, позитивна) m/e 504,0 (M+1)

Сполука 173



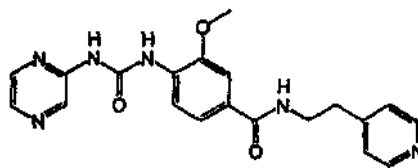
3-Метокси-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)-N-(2-піридин-2-ілетил)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 167 використовуючи 2-піридин-2-ілетиламін (57% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,90 (ш с, 1H), 8,51 (ш м, 2H), 8,36 (с, 1H), 8,22 (м, 2H), 7,71 (т, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,26 (д, 1H), 7,21 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,60 (м, 2H), 3,00 (дд, 2H).

НРМС (есі, позитивна) m/e 393,3 (M+1)

Сполука 174



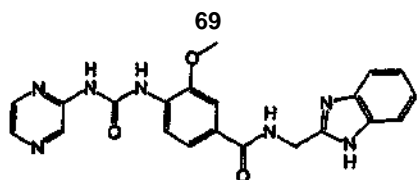
3-Метокси-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)-N-(2-піридин-4-ілетил)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 167 використовуючи 2-піридин-4-ілетиламін (45% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,93 (с, 1H), 8,63 (д, 2H), 8,51 (т, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,60 (д, 2H), 7,43 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,58 (м, 2H), 3,01 (м, 2H).

НРМС (есі, позитивна) m/e 393,1 (M+1)

Сполука 175

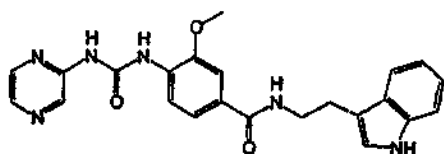


N-(1H-Бензоімідазол-2-ілметил)-3-метокси-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 167 використовуючи С-(1H-бензоімідазол-2-іл)метиламін (53% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,90 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,61 (м, 3H), 7,47 (м, 2H), 7,12 (м, 2H), 4,66 (с, 2H), 3,98 (с, 3H).

НРМС (есі, позитивна) m/e 418,2 (M+1)  
Сполука 176

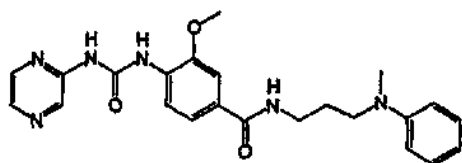


N-[2-(1H-Індол-3-іл)етил]-3-метокси-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 167 використовуючи триптамін (74% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,92 (с, 1H), 8,55 (ш т, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,26 (д, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,05 (д, 3H), 3,56 (м, 2H), 2,96 (м, 2H).

НРМС (есі, позитивна) m/e 431,2 (M+1)  
Сполука 177

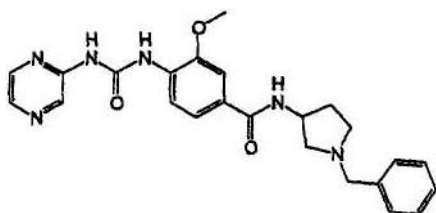


3-Метокси-N-[3-(метилфеніламіно)пропіл]-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 167 використовуючи N1-метил-N1-фенілпропан-1,3-діамін (68% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,89 (с, 1H), 8,41 (ш с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,16 (м, 2H), 6,70 (д, 2H), 6,59 (дд, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,38 (м, 2H), 3,30 (м, 2H), 2,87 (с, 3H), 1,77 (м, 2H).

НРМС (есі, позитивна) m/e 435,2 (M+1)  
Сполука 178



N-(1-Бензилпіролідін-3-іл)-3-метокси-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

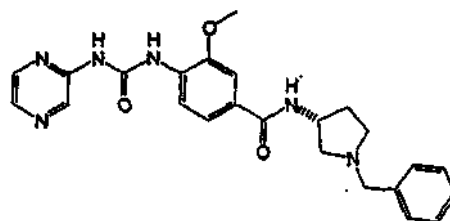
76977

70

Одержували згідно з методикою для Сполуки 167 використовуючи 3-аміно-1-бензилпіролідін (62% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,88 (ш с, 1H), 8,36 (ш м, 2H), 8,24 (д, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,32 (м, 4H), 7,22 (м, 1H), 4,39 (ш м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,59 (с, 2H), 2,79 (м, 1H), 2,62 (м, 1H), 2,40 (м, 1H), 2,16 (м, 1H), 1,81 (м, 2H).

НРМС (есі, позитивна) m/e 447,2 (M+1)  
Сполука 179

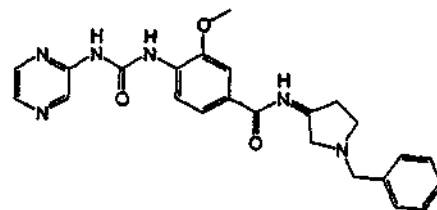


N-(3-(R)-1-Бензилпіролідін-3-іл)-3-метокси-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 167 використовуючи 3-(R)-аміно-1-бензилпіролідін (57% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,83 (ш с, 1H), 8,36-8,24 (м, 3H), 8,15 (м, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,32 (м, 4H), 7,22 (м, 1H), 4,37 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,59 (с, 2H), 2,78 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,80 (м, 2H).

НРМС (есі, позитивна) m/e 447,1 (M+1).  
Сполука 180

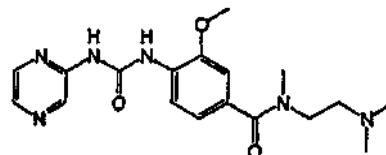


N-(3-(S)-1-Бензилпіролідін-3-іл)-3-метокси-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 167 використовуючи 3-(3)аміно-1-бензилпіролідін (57% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,85 (с, 1H), 8,34 (ш с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,32 (м, 4H), 7,22 (м, 1H), 4,39 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,59 (с, 2H), 2,79 (м, 1H), 2,62 (м, 1H), 2,41 (м, 1H), 2,16 (м, 1H), 1,81 (м, 2H).

НРМС (есі, позитивна) m/e 447,1 (M+1)  
Сполука 181



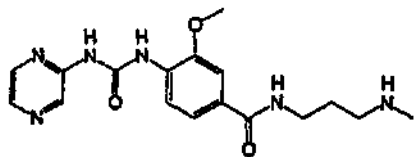
N-(2-Диметиламіноетил)-3-метокси-N-метил-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 167 використовуючи N,N,N'-триметил-етан-1,2-діамін (57% вихід).

71

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,17 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,76 (д, 1H), 6,92 (м, 2H), 3,79 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,36 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,88 (с, 6H).

НРМС (есі, позитивна)  $m/e$  373,2 (M+1)  
Сполука 182

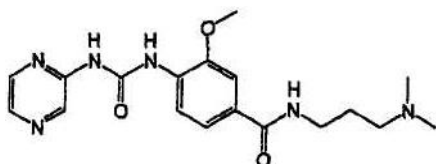


3-Метокси-N-(3-метиламінопропіл)-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 167 використовуючи N1-метил-пропан-1,3-діамін (25% вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{d}_6$ -ДМСО)  $\delta$  8,93 (с, 1H), 8,38-8,25 (м, 4H), 7,59 (д, 1H), 7,52 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,92 (м, 2H), 2,92 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 1,82 (м, 2H).

НРМС (есі, позитивна)  $m/e$  359,1 (M+1)  
Сполука 183

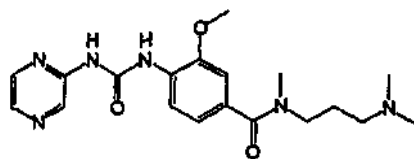


N-(3-Диметиламінопропіл)-3-метокси-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 167 використовуючи N,N-диметилпропілдіамін (81% вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{d}_6$ -ДМСО)  $\delta$  8,93 (с, 1H), 8,56 (т, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 4,10 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,35 (с, 6H), 3,05 (м, 2H), 1,84 (м, 2H).

НРМС (есі, позитивна)  $m/e$  373,1 (M+1)  
Сполука 184



N-(3-Диметиламінопропіл)-3-метокси-N-метил-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

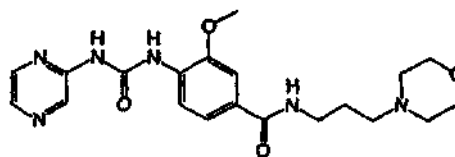
Одержували згідно з методикою для Сполуки 167 використовуючи N,N,N'-триметилпропілдіамін (88% вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,60 (с, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,01 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,59 (м, 2H), 2,78 (м, 2H), 2,59 (с, 6H), 2,22 (м, 2H).

НРМС (есі, позитивна)  $m/e$  387,1 (M+1)  
Сполука 185

76977

72

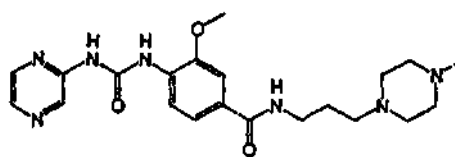


3-Метокси-N-(3-морфолін-4-ілпропіл)-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 167 використовуючи 3-морфолін-4-ілпропіламін (53% вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{d}_6$ -ДМСО)  $\delta$  8,92 (с, 1H), 8,57 (т, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,61 (м, 2H), 3,42 (м, 2H), 3,32 (м, 4H), 3,10 (м, 4H), 1,90 (м, 2H).

НРМС (есі, позитивна)  $m/e$  415,1 (M+1)  
Сполука 186

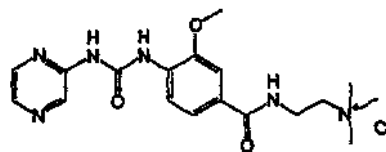


3-Метокси-N-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 167 використовуючи 3-(4-метил-піперазин-1-іл)пропіламін (63% вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{d}_6$ -ДМСО)  $\delta$  8,92 (с, 1H), 8,41 (м, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,24 (м, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,49 (д, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,31 (м, 11H), 2,70 (м, 2H), 2,41 (м, 2H), 1,72 (м, 2H).

НРМС (есі, позитивна)  $m/e$  428,1 (M+1)  
Сполука 187

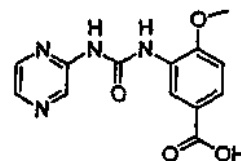


{2-[3-Метокси-4-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензоїламіно]етил}триметиламоній хлорид

Одержували згідно з методикою для Сполуки 167 використовуючи 2-N,N,N'-триметиламонійетиламін (46% вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{d}_6$ -ДМСО)  $\delta$  8,92 (с, 1H), 8,77 (м, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,51 (д, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,70 (м, 2H), 3,50 (м, 2H), 3,15 (с, 9H).

НРМС (есі, позитивна)  $m/e$  373,1 (M+)  
Сполука 188



4-Метокси-3-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензойна кислота

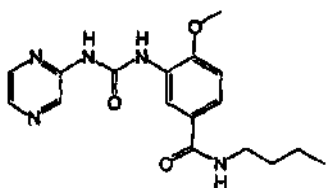
73

Стадія 1: 4-Метокси-3-(4-нітро-феноксикарбоніламіно)бензойної кислоти метиловий естер. До перемішаного охолоджуваного (0°C) розчину метил 3-аміно-4-метоксибензоату (5,0г; 27,6ммоль) в метиленхлориді (100мл) додавали піридин (2,34мл; 29ммоль) після чого 4 нітрофенілхлорформіат (5,8г; 29ммоль). Після перемішування протягом 8 годин, реакцію розводили метиленхлоридом (100мл), промивали 1N хлорводневою кислотою (2×125мл), 10% водним карбонатом натрію (2×125мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (1×125мл), потім сушили (MgSO<sub>4</sub>) і фільтрували. Фільтрований матеріал концентрували при пониженому тиску. Залишок переносили в етилацетат (100мл) після чого в гексани (700мл). Одержаний осад фільтрували одержуючи майже-білу тверду речовину (80% вихід).

Стадія 2: 4-Метокси-3-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензойної кислоти метиловий естер. До розчину, що перемішується, карбамату (1,0г; 2,9ммоль) в N-метилпіролідіноні (5мл) додавали амінопіразин (285мг; 3,0ммоль). Реакцію нагрівали при 85°C і перемішували протягом 12 годин. Реакцію залишали охолоджуватись до кімнатної температури, потім розводили етилацетатом (50мл) і водою (50мл). Одержаний осад фільтрували і сушили при пониженому тиску одержуючи майже-білу тверду речовину (55% вихід).

Стадія 3: 4-Метокси-3-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензойна кислота. До розчину, що перемішується, 4-метокси-3-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензойної кислоти метилового естеру (1,0г; 3,3ммоль) в метанолі (25мл) додавали гідроксид літію (5мл 2M водний розчин). Реакцію нагрівали при 60°C і перемішували протягом 12 годин. Реакцію залишали охолоджуватись до кімнатної температури і pH доводили до 5,5 хлорводневою кислотою (1N). Одержаний осад фільтрували і сушили при пониженому тиску одержуючи майже-білу тверду речовину (58% вихід).

Сполука 189



N-Бутил-4-метокси-3-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

До розчину, що перемішується, 4-метокси-3-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензойної кислоти (32мг; 0,11ммоль) в N-метилпіролідіноні (1мл) додавали O-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (HBTU; 45мг; 0,12ммоль), бутиламін (12мкл; 0,12ммоль) і дізопропілетиламін (35мкл; 0,20ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакцію розводили етилацетатом (20мл) і 10% водним карбонатом натрію (20мл) і перемішували протягом 5 хвилин. Одержаний осад фільтрували і сушили при пониженому тиску одержуючи майже-білу тверду речовину (49% вихід).

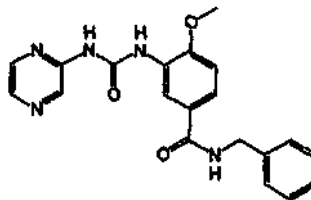
<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,90 (с, 1H), 8,63

76977

(с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,23 (м, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,22 (м, 2H), 1,50 (м, 2H), 1,33 (м, 2H), 0,90 (т, 3H).

HPMC (хіат, позитивна) m/e 344,1 (M+1)

Сполука 190



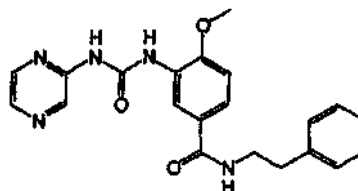
N-Бензил-4-метокси-3-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 189 використовуючи бензиламін (70% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,92 (с, 1H), 8,90 (ш с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,33 (м, 4H), 7,23 (м, 1H), 7,12 (д, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,96 (с, 3H).

HPMC (хіат позитивна) m/e 378,1 (M+1)

Сполука 191



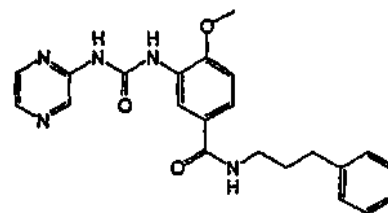
4-Метокси-N-фенетил-3-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 189 використовуючи фенетиламін (68% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,92 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,40 (м, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,33-7,18 (м, 5H), 7,08 (д, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,44 (м, 2H), 2,82 (м, 2H).

HPMC (хіат позитивна) m/e 392,1 (M+1)

Сполука 192



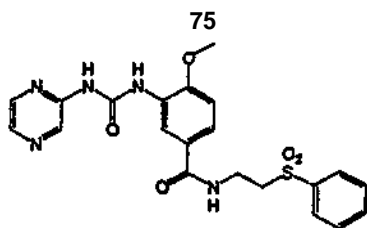
4-Метокси-N-(3-фенілпропіл)-3-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 189 використовуючи фенпропіламін (65% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,92 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,32-7,22 (м, 5H), 7,18 (м, 1H), 7,10 (д, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,24 (м, 2H), 2,62 (дд, 2H), 1,82 (м, 2H).

HPMC (хіат позитивна) m/e 406,1 (M+1)

Сполука 193



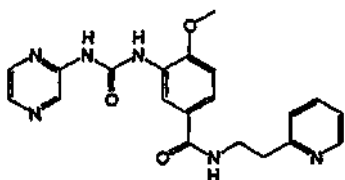
N-(2-Бензолсульфонетил)-4-метокси-3-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 189 використовуючи 2-бензолсульфонілетиламін (42% вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  8,90 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,38 (ш с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,94 (д, 2H), 7,74 (м, 1H), 7,65 (д, 2H), 7,38 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,57 (м, 2H), 3,51 (м, 2H).

НРМС (хіат позитивна) m/e 456,0 (M+1)

Сполука 194



4-Метокси-3-(3-піразин-2-ілуреїдо)-N-(2-піридин-2-ілетил)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 189 використовуючи 2-піридин-2-ілетиламін (16% вихід)

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  8,90 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,41 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,28 (д, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,08 (д, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,59 (м, 2H), 2,98 (м, 2H).

НРМС (есі позитивна) m/e 415,2 (M+1)

Сполука 195

109-2

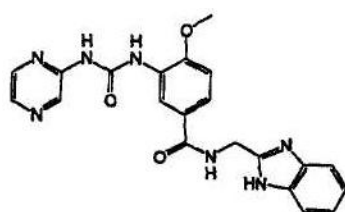
4-Метокси-3-(3-піразин-2-ілуреїдо)-N-(2-піридин-4-ілетил)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 189 використовуючи 2-піридин-4-ілетиламін (41% вихід)

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  8,91 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,46 (д, 2H), 8,40 (м, 1H), 3,35 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,26 (д, 2H), 7,08 (д, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,50 (м, 2H), 2,84 (м, 2H).

НРМС (есі позитивна) m/e 415,2 (M+1)

Сполука 196



N-(1H-Бензоімідазол-2-ілметил)-4-метокси-3-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 189 використовуючи C-(1H-бензоімідазол-2-іл)метиламін (26% вихід).

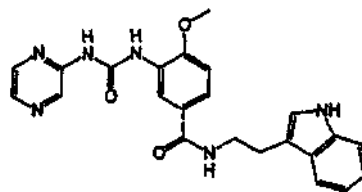
76977

76

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  8,99 (т, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,15 (м, 3H), 4,65 (д, 2H), 3,97 (с, 3H).

НРМС (есі позитивна) m/e 418,1 (M+1)

Сполука 197



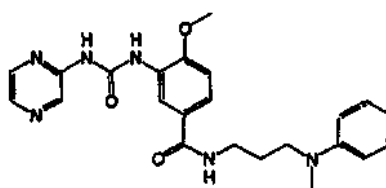
N-[2-(1H-індол-3-іл)етил]-4-метокси-3-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 189 використовуючи триптамін (51% вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  8,92 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,43 (т, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,11 (д, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,97 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,54 (м, 2H), 2,95 (м, 2H).

НРМС (есі позитивна) m/e 431,1 (M+1)

Сполука 198



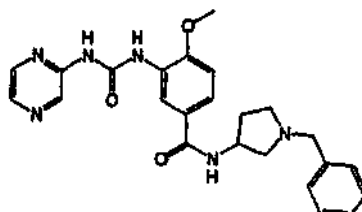
4-Метокси-N-[3-(метилфеніламіно)пропіл]-3-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 189 використовуючи N-метил-N-фенілпропілдіамін (81% вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  8,92 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,37 (м, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,14 (м, 3H), 6,70 (д, 2H), 6,58 (т, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,37 (м, 2H), 3,25 (м, 2H), 2,86 (с, 3H), 1,77 (м, 2H).

НРМС (есі позитивна) m/e 435,2 (M+1)

Сполука 199



N-(1-Бензилпіролідін-3-іл)-4-метокси-3-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

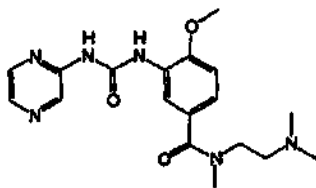
Одержували згідно з методикою для Сполуки 189 використовуючи 3-аміно-1-бензил піролідін (48% вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  8,90 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,32 (м, 4H), 7,22 (м, 1H), 7,15 (д, 1H), 4,37 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,59 (с, 2H), 2,79 (м, 1H), 2,60 (м, 1H), 2,39 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 1,80 (м, 2H).

НРМС (есі позитивна) m/e 447,2 (M+1)

77

Сполука 200



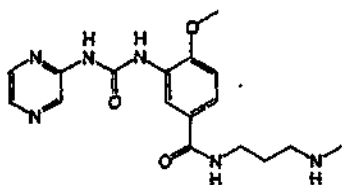
N-(2-Диметиламіноетил)-4-метокси-N-метил-3-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 189 використовуючи N,N,N'-триметилетилдіамін (93% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 9,39 (ш с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,16-7,09 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,76 (м, 2H), 3,37 (м, 2H), 2,99 (с, 3H), 2,85 (ш с, 6H).

НРМС (всі, позитивна) m/e 373,2 (M+1)

Сполука 201



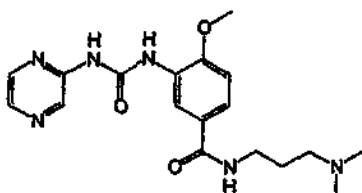
4-Метокси-N-(3-метиламінопропіл)-3-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 189 використовуючи N-метилпропілдіамін (15% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, D<sub>2</sub>O) δ 7,98 (м, 2H), 7,91 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,17 (д, 1H), 6,73 (д, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,29 (м, 2H), 2,98 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 1,88 (м, 2H).

НРМС (есі, позитивна) m/e 359,2 (M+1)

Сполука 202



N-(3-Диметиламінопропіл)-4-метокси-3-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 189 використовуючи N,N-диметилпропілдіамін (51% вихід).

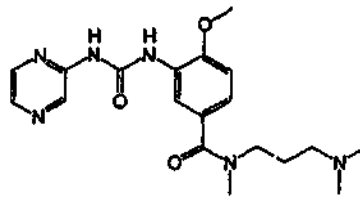
<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, D<sub>2</sub>O) δ 7,98 (с, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,81 (с, 1H), 7,16 (д, 1H), 6,72 (д, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,29 (м, 2H), 3,09 (м, 2H), 2,80 (с, 6H), 1,93 (м, 2H).

НРМС (есі, позитивна) m/e 373,2 (M+1)

Сполука 203

76977

78



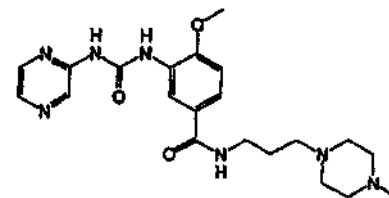
N-(3-Диметиламінопропіл)-4-метокси-N-метил-3-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 189 використовуючи N,N,N'-триметилпропілдіамін (60% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,37 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,13 (м, 1H), 7,01 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,51 (м, 2H), 3,11 (м, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,80 (с, 6H), 2,01 (м, 2H).

НРМС (есі, позитивна) m/e 387,1 (M+1)

Сполука 204



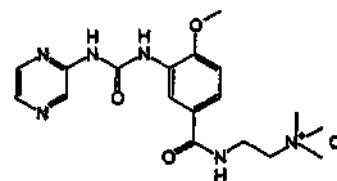
4-Метокси-N-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]-3-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 189 використовуючи 3-(4-метил-піперазин-1-іл)пропіламін (57% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,18 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,32 (д, 1H), 6,85 (д, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,48 (ш с, 8H), 3,36 (м, 2H), 3,17 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 1,96 (м, 2H).

НРМС (есі, позитивна) m/e 428,2 (M+1)

Сполука 205



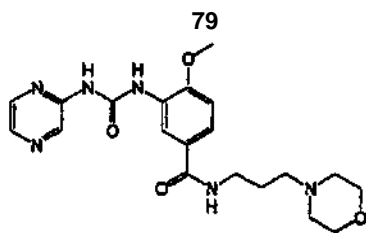
{2-[4-Метокси-3-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензоїламіно]етил}триметиламоній хлорид

Одержували згідно з методикою для Сполуки 189 використовуючи 2-триметиламоній етиламін (63% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,17 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,32 (д, 1H), 6,84 (д, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,76 (м, 2H), 3,44 (м, 2H), 3,11 (с, 9H).

НРМС (есі, позитивна) m/e 373,0 (M+)

Сполука 206



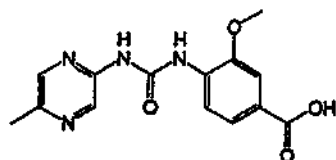
4-Метокси-N-(3-морфолін-4-ілпропіл)-3-(3-піразин-2-ілуреїдо)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 189 використовуючи 3-морфолін-4-іл-пропіламін (69% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,91 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,35 (м, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,57 (м, 4H), 3,26 (м, 2H), 2,34 (м, 4H), 2,32 (м, 2H), 1,66 (м, 2H).

НРМС (есі, позитивна) m/e 415,2 (M+1)

Сполука 207



3-Метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензойна кислота

Стадія 1: (5-Метилпіразин-2-іл)карбамінової кислоти трет-бутиловий естер. До розчину, що перемішується, 5-метилпіразинкарбонової кислоти (13,8г, 100ммоль) в 300мл толуолу при кімнатній температурі в атмосфері азоту додавали триетиламін (14мл, 100ммоль) після чого дифенілфосфорилазид (21,6мл, 100ммоль). Через 30хв при кімнатній температурі додавали 2-метил-2-пропанол (19мл, 200ммоль) і розчин опускали у 90°C масляну баню. Через 2 години, реакцію охолоджували до КТ, розводили до 600мл EtOAc і промивали 3×60мл 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і 1×600мл насиченим NaCl. Органічні розчини сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували до жовтої твердої речовини (17,5г, 83%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,16 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,56 (ш с, 1H), 2,50 (с, 3H), 1,55 (с, 9H).

Стадія 2: 5-Метил-2-амінопіразин. До розчину, що перемішується, (5-метилпіразин-2-іл)карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (2,1г, 10ммоль) в 30мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при 0°C в атмосфері азоту додавали трифтороцтову кислоту (30мл). Розчин залишали нагріватись до КТ протягом ночі, розчин випарювали на ротаторному випаровувачі до видалення TFA і залишок розчиняли в 200мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і перемішували з 100мл 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органічні розчини відокремлювали і водні розчини екстрагували 3×100мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічні розчини об'єднували, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували до оранжевої твердої речовини (1г, 92%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,46 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 2,49 (с, 3H).

Стадія 3: 3-Метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензойної кислоти метиловий естер. До розчину, що перемішується, 3-метокси-4-(4-нітрофеноксикарбоніламіно)бензойної кислоти метилового естеру (11,7г, 33,8ммоль) в 34мл NMP

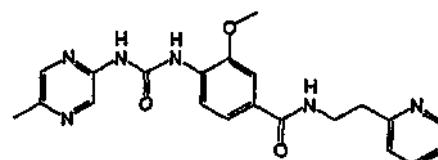
76977

80

при кімнатній температурі в атмосфері азоту додавали 5-метил-2-амінопіразин (3,69г, 33,8ммоль) і реакцію опускали в 85°C масляну баню. Через 6 годин реакцію залишали охолоджуватись до кімнатної температури і утворювався осад. Додавали EtOAc (200мл) і осад виділяли фільтруванням (4,7г, 44%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,79 (ш с, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,52 (с, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).

Стадія 4: 3-Метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензойна кислота. До суспензії, що перемішується, 3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензойної кислоти метилового естеру (7,15г, 22,6ммоль) в 3:1 MeOH:H<sub>2</sub>O (226мл) при КТ в атмосфері N<sub>2</sub> додавали твердий моногідрат гідроксиду літію (9,5г, 226ммоль) і суміш нагрівали при 65°C. Після підняття температура, суспензія поступово ставала жовто-коричневим розчином. Через приблизно 4 годин утворювався осад, але реакція продовжувалась протягом ночі. Після охолодження до КТ, MeOH видаляли за допомогою ротаторного випаровувача і водну суспензію розводили 100мл H<sub>2</sub>O і нейтралізуали до pH=5 концентрованою HCl. При досяганні pH=5, суспензія перетворювалась з жовтої на білу. Суспензію потім фільтрували через папір на великій керамічній воронці. Фільтрування проводили дуже повільно, декілька годин. Залишок на фільтрі промивали двічі H<sub>2</sub>O. Коли більшість H<sub>2</sub>O було видалено, залишок сушили при високому вакуумі в десикаторі протягом ночі одержуючи вільну кислоту як білу тверду речовину (6г, 88%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,79 (ш с, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,51 (с, 1H), 3,97 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).

Сполука 208



3-Метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]-N-(2-піридин-2-ілетил)бензамід

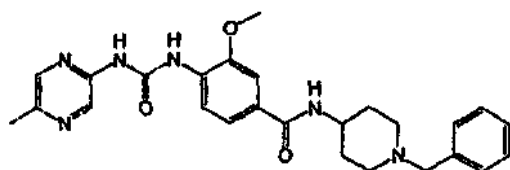
До розчину, що перемішується, 3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензойної кислоти (30мг, 0,1ммоль) в 1мл NMP при КТ в закритій реакційній колбі додавали HBTU (42мг, 0,11ммоль). Суспензію перемішували протягом 15 хвилин і потім обробляли 2-етиламінопіридином (13,2мкл, 0,11ммоль) після чого основою Хюніга (35мкл, 0,2ммоль). Після перемішування протягом ночі, NMP видаляли за допомогою барботування при 70°C при високому вакуумі і залишок перемішували з сумішшю CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10мл) і 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10мл) до повного розчинення. Органічні розчини виділяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Залишок розтирали з EtOAc одержуючи тверду речовину, яку виділяли фільтруванням (71% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,90 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,50 (т, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,82 (т, 1H), 7,48-7,31 (м, 4H), 3,97 (с, 3H), 3,62 (м, 2H), 3,04 (м, 2H), 2,42 (с, 3H).

НРМС (есі, позитивна) m/e 407,1 (M+1)



Сполука 209



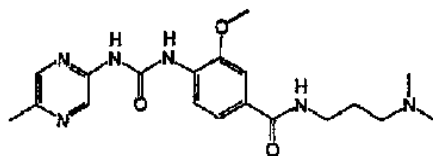
N-(1-Бензилпіперидин-4-іл)-3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 208 використовуючи 4-аміно-1-бензилпіперидин за винятком того, що неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на колонці Biotage 12S використовуючи в якості елюенту 92,5/7,5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH. (61% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ 8,44 (ш с, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,38-7,28 (м, 6H), 7,09 (д, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,60 (с, 2H), 2,98 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,25 (м, 2H), 2,00 (м, 2H), 1,64 (м, 2H).

HPMC (есі, позитивна) m/e 475,2 (M+1)

Сполука 210



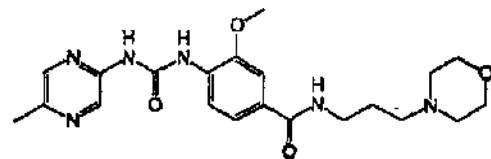
N-(3-Диметиламінопропіл)-3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 208 використовуючи N,N-диметилпропілдіамін (70% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,90 (ш с, 1H), 8,55 (т, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,32 (м, 2H), 3,07 (м, 2H), 2,77 (с, 6H), 2,41 (с, 3H), 1,89 (м, 2H).

HPMC (есі, позитивна) m/e 387,1 (M+1)

Сполука 211



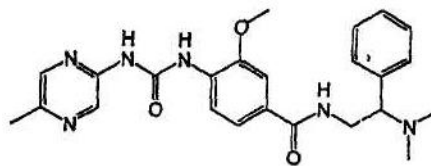
3-Метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]-N-(3-морфолін-4-ілпропіл)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 208 використовуючи 3-морфолін-4-ілпропіламін (79% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,90 (ш с, 1H), 8,57 (т, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,62 (м, 2H), 3,31 (м, 8H), 3,12 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,92 (м, 2H).

HPMC (есі, позитивна) m/e 429,1 (M+1)

Сполука 212



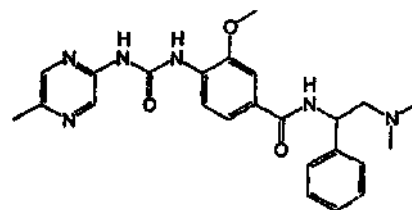
N-(2-Диметиламіно-2-фенілетил)-3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 208 використовуючи N-(2-диметиламіно)-2-фенілетиламін за винятком того, що неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на колонці Biotage 12S використовуючи в якості елюенту 92,5/7,5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH. (12% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 10,05 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,20 (м, 3H), 7,41-7,19 (м, 7H), 3,96 (с, 3H), 3,78 (м, 1H), 3,70 (м, 1H), 3,57 (м, 1H), 3,38 (м, 1H), 2,50 (с, 6H), 2,40 (с, 3H).

HPMC (есі, позитивна) m/e 448,9 (M+1)

Сполука 213



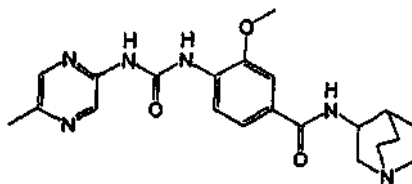
N-(2-Диметиламіно-1-фенілетил)-3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 208 використовуючи N-(2-диметиламіно)-1-фенілетиламін за винятком того, що неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на колонці Biotage 12S використовуючи в якості елюенту 92,5/7,5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH. (27% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 11,61 (ш с, 1H), 9,71 (ш с, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,52-7,21 (м, 7H), 5,05 (ш с, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,80 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,37 (с, 6H), 1,79 (шс, 2H).

HPMC (есі, позитивна) m/e 449,0 (M+1)

Сполука 214

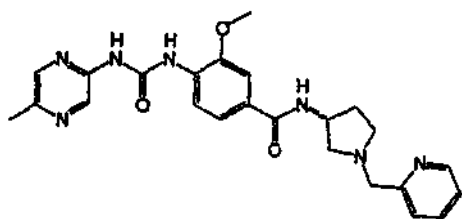


N-(1-Фзабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)-3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 208 використовуючи 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-иламін (27% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 10,17 (ш с, 1H), 8,90 (ш с, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,50 (с, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,95 (м, 1H), 3,10 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 2,64 (м, 4H), 2,42 (с, 3H), 1,87 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,59 (м, 2H), 1,31 (м, 1H).

HPMC (есі, позитивна) m/e 411,0 (M+1)



3-Метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]-N-(3-Н-1-піридин-2-ілметилпіролідин-3-іл)бензамід

Стадія 1: (3-*R*-1-Піридин-2-ілметилпіролідин-3-іл)карбамінової кислоти трет-бутиловий естер. До розчину, що перемішується, (*R*)-бос-3-амінопіролідину (372,5мг, 2ммоль) в дихлоретані (6мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту додавали піридин-2-карбоксамальдегід (190мкл, 2ммоль) після чого триацетоксиборгідрид натрію (593мг, 2,8ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і потім гасили додаючи насичений  $\text{NaHCO}_3$  (6мл) при перемішуванні протягом 15 хвилин. Реакційну суміш потім ділили між  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25мл) і 10%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (25мл). Органічні розчини виділяли, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували до чистого продукту (526мг, 95%).

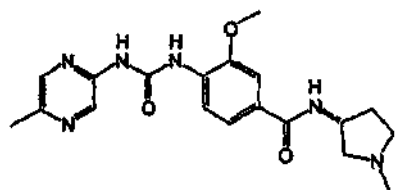
Стадія 2: 3-*R*-1-Піридин-2-ілметилпіролідин-3-іламін дигідрохлорид. Перемішуваний розчин (3-*R*-1-піридин-2-ілметилпіролідин-3-іл)карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (277мг, 1ммоль) в 10мл 4*N*  $\text{HCl}$  в діоксані при кімнатній температурі в закритій колбі піддавали реакції протягом ночі. Реакцію концентрували за допомогою роторного випаровування і високого вакууму одержуючи ди- $\text{HCl}$  сіль (250мг, кількісно).

Стадія 3: Одержували згідно з методикою для Сполуки 208 за винятком того, що 3-Н-1-піридин-2-ілметилпіролідин-3-іламіну дигідрохлорид змішували з надлишком  $\text{DIEA}$  (70мкл, 0,4ммоль) в 500мкл  $\text{NMP}$  з утворенням розчину, який додавали до суміші кислота/ $\text{HBTU}$ . Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на колонці Biotage 12S використовуючи в якості елюенту 9/1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (60% вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,57 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,30 (д, 1H), 6,70 (д, 1H), 4,69 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,66 (дд, 2H), 2,98 (м, 1H), 2,80 (м, 1H), 2,70 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,39 (м, 3H), 1,76 (м, 1H).

HPMC (есі, позитивна)  $m/e$  462,3 ( $M+1$ )

Сполука 216



3-Метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]-N-(3-*R*-1-метилпіролідин-3-іл)бензамід

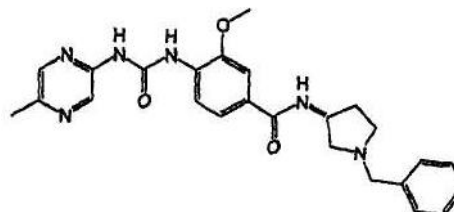
Одержували згідно з методикою для Сполуки

215 використовуючи 3-(*R*)-аміно-1-метилпіролідин (29% вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $d_6$ - $\text{DMCO}$ )  $\delta$  8,78 (ш с, 1 H), 8,36 (д, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 4,39 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 2,64 (м, 1H), 2,61 (м, 1H), 2,43, (с, 3H), 2,39 (м, 2,24 (с, 3H), 2,17 (м, 1H), 1,76 (м, 1H).

HPMC (есі, позитивна)  $m/e$  385,3 ( $M+1$ )

Сполука 217



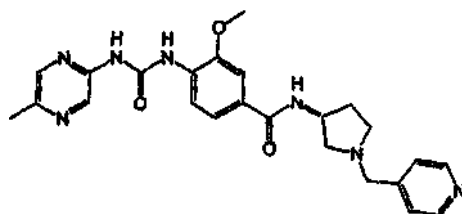
N-(3-*R*-1-Бензилпіролідин-3-іл)-3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 215 використовуючи 3-(*R*)-аміно-1-бензилпіролідин за винятком того, що неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на колонці Biotage 12S використовуючи в якості елюенту 92,5/7,5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ . (54% вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,09 (ш с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,33-7,22 (м, 4H), 4,79 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,78 (дд, 2H), 3,13 (м, 2H), 2,76 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,44 (м, 1H), 1,79 (м, 1H).

HPMC (есі, позитивна)  $m/e$  461,1 ( $M+1$ )

Сполука 218



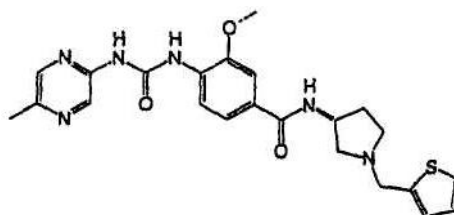
3-Метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]-N-(3-*R*-1-піридин-4-ілметилпіролідин-3-іл)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 215 використовуючи 1-(*R*)-піридин-4-ілметилпіролідин-3-іламін (60% вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,56 (д, 2H), 8,41 (д, 1H), 8,21 (д, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,25 (д, 2H), 6,71 (д, 1H), 4,73 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,66 (дд, 2H), 2,97 (м, 1H), 2,82 (м, 1H), 2,71 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,39 (м, 2H), 1,78 (м, 1H).

HPMC (есі, позитивна)  $m/e$  462,3 ( $M+1$ )

Сполука 219



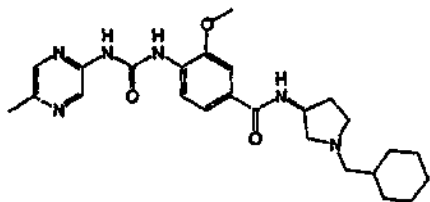
3-Метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]-М-(3-*R*-1-тіофен-2-ілметилпіролідин-3-іл)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 215 використовуючи (R)-1-тіофен-2-ілметилпіролідин-3-іламін (60% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,96 (ш с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,09 (д, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,91 (м, 2H), 4,80 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,96 (дд, 2H), 3,17 (м, 1H), 3,08 (м, 1H), 2,71 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,42 (м, 2H), 1,80 (м, 1H).

НРМС (есі, позитивна) m/e 467,2 (M+1)

Сполука 220



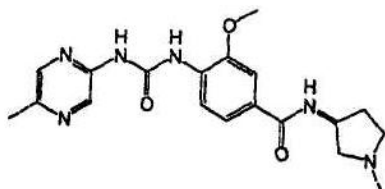
N-(3-*R*-1-Циклогексилметилпіролідин-3-іл)-3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 215 використовуючи 1-циклогексилметилпіролідин-3-*R*-іламін (71% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,89 (ш с, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,49 (д, 1H), 4,38 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 2,76 (м, 1H), 2,56 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,38 (м, 1H), 2,25-2,06 (м, 3H), 1,77 (м, 3H), 1,61 (м, 3H), 1,40 (м, 1H), 1,19 (м, 3H), 0,83 (м, 2H).

НРМС (есі, позитивна) m/e 467,3 (M+1)

Сполука 221



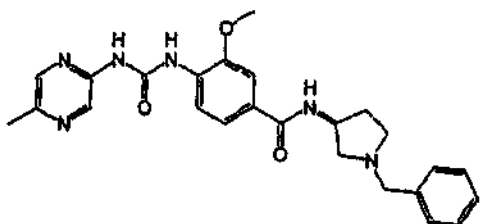
3-Метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]-N-(3-*R*-1-метилпіролідин-3-іл)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 215 використовуючи 1-метилпіролідин-3-*R*-іламін (51% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,78 (ш с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,49 (д, 1H), 4,39 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 2,66 (м, 1H), 2,61 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,39 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,17 (м, 1H), 1,75 (м, 1H).

НРМС (есі, позитивна) m/e 385,4 (M+1)

Сполука 222



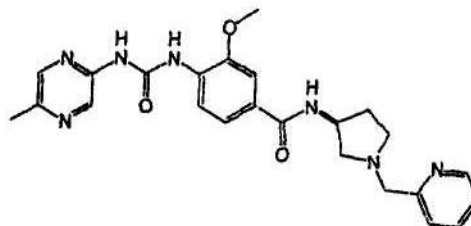
N-(3-8-1-Бензилпіролідин-3-іл)-3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 215 використовуючи 1-Бензилпіролідин-3-*S*-іламін за винятком того, що неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на колонці Biotage 12S використовуючи в якості елюенту 92,5/7,5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH. (54% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,81 (ш с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,06 (д, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,35-7,20 (м, 5H), 4,78 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,78 (дд, 2H), 3,15 (м, 1H), 3,04 (м, 1H), 2,77 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,44 (м, 1H), 1,79 (м, 2H).

НРМС (есі, позитивна) m/e 461,1 (M+1)

Сполука 223



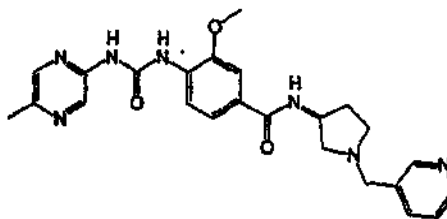
3-Метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]-N-(3-3-1-піридин-2-ілметилпіролідин-3-іл)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 215 використовуючи 1-піридин-2-ілметилпіролідин-3-*S*-іламін (60% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,56 (д, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,68 (т, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,21 (м, 1H), 4,72 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,79 (дд, 2H), 3,40 (м, 1H), 3,03 (м, 1H), 2,86 (м, 1H), 2,64 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,35 (м, 1H), 1,78 (м, 2H).

НРМС (есі, позитивна) m/e 462,1 (M+1)

Сполука 224



3-Метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]-N-(3-8-1-піридин-3-ілметилпіролідин-3-іл)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 215 використовуючи 1-піридин-3-ілметилпіролідин-3-*S*-іламін (60% вихід).

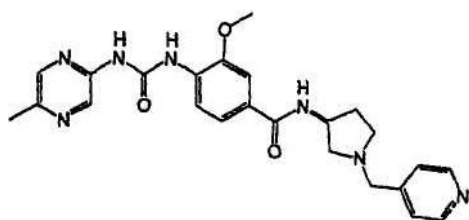
<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,56 (с, 1H), 8,51 (м, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,08 (с, 2H), 7,64 (д, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,33 (д, 1H), 6,77 (д, 1H), 4,72 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,66 (дд, 2H), 2,97 (м, 1H), 2,82 (м, 1H), 2,71 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,40 (м, 2H), 1,76 (м, 2H).

НРМС (есі, позитивна) m/e 462,3 (M+1)

Сполука 225



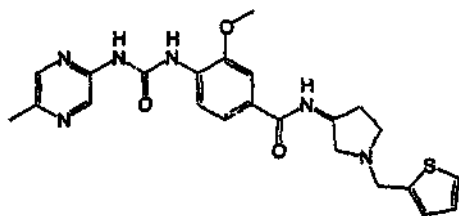
87



3-Метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]-N-(3-S-1-піридин-4-ілметилпіролідин-3-іл)бензамід  
Одержували згідно з методикою для Сполуки 215 використовуючи 1-піридин-4-ілметилпіролідин-3-S-іламін (60% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,56 (д, 2H), 8,41 (д, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,24 (д, 2H), 6,75 (д, 1H), 4,72 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,67 (дд, 2H), 2,98 (м, 1H), 2,82 (м, 1H), 2,71 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,40 (м, 2H), 1,79 (м, 2H).

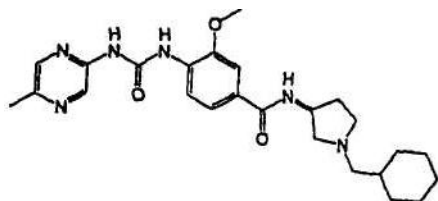
НРМС (есі, позитивна) m/e 462,3 (M+1)  
Сполука 226



3-Метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]-N-(3-S-1-тіофен-2-ілметилпіролідин-3-іл)бензамід  
Одержували згідно з методикою для Сполуки 215 використовуючи 1-тіофен-2-ілметилпіролідин-3-S-іламін (55% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,71 (ш с, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,11 (д, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,20 (д, 1H), 6,91 (м, 2H), 4,78 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,94 (дд, 2H), 3,17 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,69 (с, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,42 (м, 2H), 1,80 (м, 2H).

НРМС (есі, позитивна) m/e 467,2 (M+1)  
Сполука 227



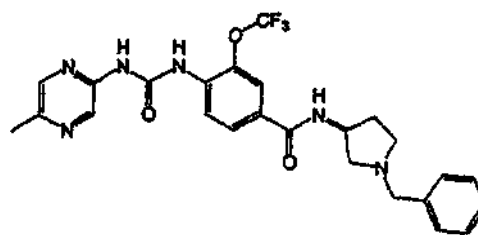
N-(3-S-1-Циклогексилметилпіролідин-3-іл)-3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензамід  
Одержували згідно з методикою для Сполуки 215 використовуючи 1-циклогексилметилпіролідин-3-S-іламін (60% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,78 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 4,37 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 2,76 (м, 1H), 2,56 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,38 (м, 1H), 2,25-2,06 (м, 3H), 1,77 (м, 3H), 1,61 (м, 3H), 1,40 (м, 1H), 1,19 (м, 3H), 0,83 (м, 2H).

НРМС (есі, позитивна) m/e 467,3 (M+1)  
Сполука 228

76977

88



N-(3-S-1-Бензилпіролідин-3-іл)-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]-3-трифторметоксибензамід

Стадія 1: 4-Аміно-3-трифторметоксибензойної кислоти метиловий естер. До розчину, що перемішується, 4-аміно-3-трифторметоксибензойної кислоти (1,2г, 5,4ммоль) в 16мл 4:1 ТГФ:MeOH при 0°C по краплям додавали TMS-діазометан (2М розчин в гексані, 6мл, 12ммоль) і перетворення контролювали за допомогою ТШХ в 2/3 EtOAc/гексан. Після завершення, реакцію концентрували до білої твердої речовини, що відповідала метиловому естеру (1,27г, кількісно).

Стадія 2: 4-(4-Нітрофеноксикарбоніламіно)-3-трифторметоксибензойної кислоти метиловий естер. До розчину, що перемішується, 4-аміно-3-трифторметоксибензойної кислоти метилового естеру (1,38мг, 5,9ммоль) в 18мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при 0°C в атмосфері азоту додавали піридин (521мкл, 6,4ммоль) після чого п-нітрофенілхлорформіат (1,18мг, 5,9ммоль). Через 4 години при 0°C реакцію розводили 60мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і промивали 2×60мл 2N HCl, 1×60мл H<sub>2</sub>O і 1×60мл насиченого NaCl. Органічні розчини сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували до білої твердої речовини, що відповідала карбамату (2,1мг, 89%).

Стадія 3: 4-[3-(5-Метилпіразин-2-іл)уреїдо]-3-трифторметоксибензойної кислоти метиловий естер. До розчину, що перемішується, 4-(4-нітрофеноксикарбоніламіно)-3-трифторметоксибензойної кислоти метилового естеру (400мг, 1ммоль) в 1мл NMP в закритій реакційній колбі при кімнатній температурі додавали 2-аміно-5-метилпіразин (109мг, 1ммоль) і розчин нагрівали при 90°C протягом 6 годин. Після охолодження до кімнатної температури, розчин розводили 30мл EtOAc і промивали 4×30мл 10% NaHCO<sub>3</sub> до видалення фенольного біпродукту і 1×30мл насиченого NaCl. Органічні розчини сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Розтирали і фільтрували з EtOAc одержуючи бежеву тверду речовину, що відповідала естеру сечовини (136мг, 37%).

Стадія 4: 4-[3-(5-Метилпіразин-2-іл)уреїдо]-3-трифторметоксибензойна кислота. До суспензії, що перемішується, 4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]-3- трифторметоксибензойної кислоти метилового естеру (136мг, 0,37ммоль) в 4мл 3:1 MeOH:H<sub>2</sub>O в атмосфері азоту додавали моногідрат гідроксиду літію (154мг, 3,7ммоль), і реакцію нагрівали при 65°C Реакцію змінювалась жовта/зелена і в кінці кінців ставала розчином. Після перемішування протягом ночі, реакцію охолоджували до КТ і частково концентрували за допомогою роторного випаровувача до видалення біль-

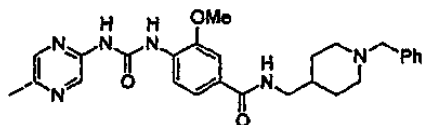
шої частини MeOH. Суспензію, що залишилась, нейтралізували 2N HCl до pH=6. Реакцію давала осад, який відфільтровували з H<sub>2</sub>O і сушили протягом ночі при високому вакуумі одержуючи кислоту як білу тверду речовину (102мг, 78%).

Стадія 5: До суспензії, що перемішується, 4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]-3-трифторметоксибензойної кислоти (102мг, 0,29ммоль) в 2,9мл NMP в закритій реакційній колбі при кімнатній температурі додавали HBTU (109мг, 0,29ммоль). Через 15 хвилин додавали 3-S-1-Бензилпіролідін-3-іламініу дигідрохлорид (одержували аналогічно 1-Піридин-2-ілметилпіролідін-3-іламініу використовуючи в синтезі Сполуку 215) (73мг, 0,29ммоль) після чого DIEA (200мкл, 1,2ммоль). Реакцію перемішували протягом ночі і NMP видаляли при високому вакуумі при 70°C. Залишок розділяли між 30мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і 30мл 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органічні розчини виділяли і промивали 1×30мл насиченого NaCl, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували до жовтої піни, що відповідала бажаному аміду (103мг, 70%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ 8,56 (д, 1H, 8,37 (ш с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,40-7,28 (м, 6H), 4,73 (м, 1H), 3,68 (дд, 2H), 2,77 (дд, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,43 (м, 1H), 2,37 (дд, 2H), 1,78 (м, 1H).

HPMC (есі, позитивна) m/e 514,9 (M+1)

Сполука 229



N-(1-Бензилпіперидин-4-ілметил)-3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензамід

Стадія 1: N-бензилізоніпекотамід. До суспензії ізоніпекотаміду (12,3г, 96ммоль) в 200мл дихлорметану додавали бензальдегід (10,6г, 100ммоль) і триацетоксисборгидрид натрію (29,7мг, 140ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 днів. Тонку білу суміш розводили 100мл води і екстрагували EtOAc (2×20мл). Водну фазу підлюговували 1N NaOH до pH>12. Одержаний білий осад збирали з фільтруванням з відсмоктуванням. Білу тверду речовину пізніше перенесли в 50мл EtOAc і промивали 20мл насиченого водного розчину хлориду натрію, потім сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували одержуючи 10,84г (50%) бажаного продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (м, 5H), 5,45 (с, 1H), 5,34 (с, 1H), 3,5 (с, 2H), 2,93 (д, J=10,96Гц, 2H), 2,16 (т, J=12,13Гц, 1H), 2,01 (т, J=11,74Гц, 2H), 1,87 (д, J=12,52Гц, 2H), 1,76 (к, J=12,52 Гц, 2H).

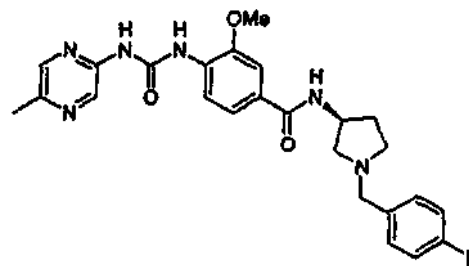
Стадія 2: 4-Амінометил-1-бензилпіперидин. До розчину N-бензилізоніпекотаміду (7,34г, 34ммоль) в 60мл безводного ТГФ додавали LiAlH<sub>4</sub> (1,9г, 51ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин після чого нагрівали із зворотнім холодильником протягом 3г. Реакцію гасили додаючи 100мл насиченого тартрату натрію калію, і екстрагували EtOAc (3×50мл). Об'єднані екстракти промивали 20мл води і 20мл насиченого водного розчину хлориду натрію потім

сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували одержуючи бажаний продукт. <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,13 (м, 5H), 3,42 (с, 2H), 2,91 (м, 2H), 2,59 (м, 2H), 1,97 (м, 2H), 1,62 (м, 2H), 2,21 (м, 5H).

Стадія 3: N-(1-Бензилпіперидин-4-ілметил)-3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензамід. Одержували з 4-амінометил-1-бензилпіперидину, згідно з методикою для Сполуки 208:

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-DMCO) δ 10,1 (с, 2H), 8,81 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,26 (м, 2H), 7,52 (м, 7H), 3,97 (с, 5H), 3,33 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 1,75 (с, 3H), 1,44 (с, 2H). MS XIAТ-поз. M+1 =489,1.

Сполука 230



N-[3-S-1-(4-Фторбензил)піролідін-3-іл]-3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензамід

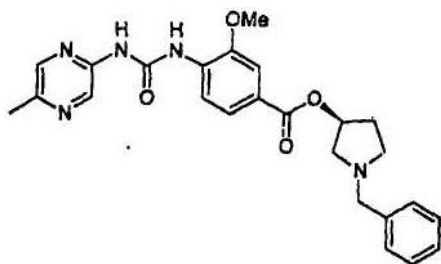
Стадія 1: (3S)-3-(трет-Бутоксикарбоніламіно)-1-(4-фторбензил)піролідін. До розчину (3S)-(+)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)піролідину (410мг, 2,20ммоль), в 22мл EtOH додавали (288мкл, 2,31ммоль) 4-фторбензилбромід і (788мг, 2,42ммоль) добре подрібнений порошкоподібний карбонат цезію. Перемішувану реакційну суміш нагрівали при 80°C в атмосфері азоту протягом 3г після чого ТШХ показала, що реакція закінчилась. Реакцію потім концентрували у вакуумі до приблизно 5мл і потім розводили 30мл EtOAc і промивали 20мл 5% NH<sub>4</sub>OH. Водну фракцію екстрагували діетиловим етером (3×20мл). Об'єднані органічні розчини промивали 20мл насиченого водного розчину хлориду натрію, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Неочищену білу тверду речовину розтирали з 1:1 ефір-гексан одержуючи 501мг (77%) бажаного продукту як білу тверду речовину. <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,2-7,3 (м, 2H), 6,9-7,1 (м, 2H), 4,85 (ш с, 1H, обмінюється), 4,18 (ш с, 1H), 3,55 (с, 2H), 2,65 (ш м, 1H), 2,58 (м, 1H), 2,50 (м, 1H), 2,2-2,4 (м, 2H), 1,5-1,7, (м, 1H), 1,4 (с, 9H).

Стадія 2: (3S)-3-Аміно-1-(4-фторбензил)піролідін. Розчин (3S)-3-(трет-бутоксикарбоніламіно)-1-(4-фторбензил)піролідину (400мг, 1,36ммоль) перемішували в 15мл мурашиної кислоти при кімнатній температурі. Через 3г, прозорий безбарвний розчин концентрували до суха і залишок переносили в 20мл EtOAc і промивали 10мл 5% NH<sub>4</sub>OH, після чого 10мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Розчин потім сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували одержуючи 240мг (91%) продукту, як жовте масло. <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,28 (м, 2H), 6,99 (м, 2H), 3,56 (д, J=6,2Гц, 2H), 3,47-3,53 (м, 1H), 2,67-2,71 (м, 2H), 2,42-2,48 (м, 1H), 2,28-2,31 (м, 1H), 2,21-2,28 (м, 1H), 1,59 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 1,43-1,52 (м, 1H).

Стадія 3: N-[(3S)-1-(4-Фторбензил)піролідін-3-

іл]-3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензамід. Одержували з (3S)-3-аміно-1-(4-фторбензил)піролідину, згідно з методикою для Сполуки 208.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,8 (с, 2H), 8,8 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,24 (с, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,37 (с, 2H), 7,15 (м, 2H), 4,4 (ш с, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,6 (ш с, 2H), 3,06 (ш с, 1H), 2,65 (ш с, 1H), 2,81 (ш с, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,16 (с, 1H), 1,83 (с, 1H). МСХІАТ-поз.  $M+1=479,2$ .

Сполука 231



3-Метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензойної кислоти 3-S-1-бензилпіролідін-3-іловий естер

Стадія 1: 3-Метокси-4-нітробензоїлхлорид. Тіонілхлорид 3,7мл, (50ммоль) додавали по краплям, при кімнатній температурі, до розчину, що перемішується, 3-метокси-4-нітробензойної кислоти (1,0г, 5,07ммоль) в 15мл діоксану в атмосфері азоту. Після завершення додавання, реакцію залишали перемішуватись при кімнатній температурі протягом 1г. Реакційну колбу потім опоряджували дистильційною головкою і надлишок тіонілхлориду і приблизно 1/2 розчинника видаляли перегонкою на 120°C масляній бані. Розчинник, що залишився, видаляли за допомогою роторного випаровування і залишок перенесли в 20мл толуолу і знову приблизно 1/2 розчинника видаляли перегонкою. Розчин, що залишився, охолоджували до 0°C і білу тверду речовину, яка випала, збирали з фільтруванням з відсмоктуванням і промивали 1-1  $\text{Et}_2\text{O}$ -гексан.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,87 (д,  $J=7,83\text{Гц}$ , 1H), 7,82 (д,  $J=7,83\text{Гц}$ , 1H), 7,77 (с, 1H), 4,04 (с, 3H).

Стадія 2: (3S)-1-Бензилпіролідін-3-ол. Розчин (3S)-3-гідроксипіролідину (2,0г, 25ммоль) в 50мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , в атмосфері азоту, охолоджували до 0°C і додавали бензальдегід (2,92г, 27,5ммоль) після чого 1г порошкоподібних 4А молекулярних сит. Декількома порціями протягом 30хв додавали триацетоксиборгдрид натрію (7,4мг, 35ммоль) і реакцію залишали перемішуватись при кімнатній температурі протягом 18г. Реакцію знову охолоджували до 0°C і гасили додаючи 10мл метанолу, після чого 5мл 1N HCl. Тверді молекулярні сита видаляли фільтруванням крізь скловолокнистий папір і фільтрат екстрагували 20мл діетилового етеру. Органічну фазу відкидали і водну фазу спочатку підлугувували додаючи конц. гідроксид амонію і потім екстрагували  $\text{EtOAc}$  (3x20мл). Об'єднані екстракти промивали 20мл насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували у вакуумі одержуючи 3,2г (73%) прозорого жовтого масла, яке не потребувало подальшого очищення.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,

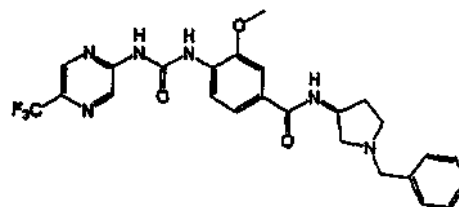
$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,2-7,4 (м, 5H), 4,33 (м, 11H), 3,63, (с, 2H), 2,83-3,89 (м, 1H), 2,67 (д,  $J=9,9\text{Гц}$ , 1H), 2,53-2,55 (м, 1H), 2,23-2,34 (м, 1H), 2,14-2,20 (м, 2H), 1,70-1,77 (м, 1H).

Стадія 3: 3-Метокси-4-нітробензойної кислоти (3S)-1-бензилпіролідін-3-іловий естер. Розчин 3-метокси-4-нітробензоїлхлориду (608мг, 2,82ммоль) в 10мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  додавали до перемішаного розчину 500мг (2,82ммоль) (3S)-1-бензилпіролідін-3-олу і 1мл піридину в 15мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 18г, реакційну суміш розводили 20мл насиченого водного  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x10мл). Об'єднані екстракти промивали 20мл насиченого водного розчину хлориду натрію, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували у вакуумі одержуючи 780мг (71%) бажаного естеру як жовте масло, яке тверділо після висушування при високому вакуумі. Одержану тверду речовину в подальшому очищали шляхом розтирання з 1:1 ефір-гексан.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,83 (д,  $J=7,83\text{Гц}$ , 1H), 7,74 (с, 1H), 7,68 (д,  $J=7,83\text{Гц}$ , 1H), 7,2-7,4 (м, 5H), 5,44 (ш м, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,69 (дд,  $J=30\text{Гц}$ ,  $J=13\text{Гц}$ , 1H), 2,8-3,0 (м, 2H), 2,5-2,6 (м, 1H), 2,3-2,45 (м, 1H), 2,0-2,1 (м, 1H).

Стадія 4: 4-Аміно-3-метоксибензойної кислоти (3S)-1-бензилпіролідін-3-іловий естер. Анілін одержували шляхом відновлення боридом нікелю 3-метокси-4-нітробензойної кислоти (3S)-1-бензилпіролідін-3-ілового естеру аналогічно до одержання 4-[(Бензилметиламіно)метил]-2-метоксифеніламіну викоистовуючи в синтезі Сполуки 340.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,54 (д,  $J=8,21\text{Гц}$ , 1H), 7,44 (с, 1H), 7,2-7,4 (м, 5H) 6,65 (д,  $J=8,21\text{Гц}$ , 1H), 5,38 (ш м, 1H), 4,22 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,69 (к,  $J=24,63\text{Гц}$ , 1H), 3,0 (м, 1H), 2,7-2,9 (м, 2H), 2,5-2,6 (м, 1H), 2,3-2,4 (м, 1H), 1,9-2,1 (м, 1H). МС ХІАТ-поз.  $M+1=327,2$ .

Стадія 5: 3-Метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензойної кислоти (3S)-1-бензилпіролідін-3-іловий естер. Одержували з 4-аміно-3-метоксибензойної кислоти (3S)-1-бензилпіролідін-3-ілового естеру згідно з методикою для Сполуки 208:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,15 (с, 2H), 8,8 (с, 1H), 8,35 (д,  $J=8,61\text{Гц}$ , 1H), 8,25 (с, 1H), 7,58 (д,  $J=8,61\text{Гц}$ , 1H), 7,5 (с, 1H), 7,30-7,35 (м, 4H), 7,26-7,24 (м, 1H), 5,28 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,62 (с, 2H), 2,82 (м, 1H), 2,74 (м, 1H), 2,67 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,28 (м, 1H), 1,91 (м, 1H). МС ХІАТ-поз.  $M+1=462,2$ .

Сполука 232



N-(3-S-1-Бензилпіролідін-3-іл)-3-метокси-4-[3-(5-трифторметилпіразин-2-іл)уреїдо]бензамід

Стадія 1: 3-Метокси-4-[3-(5-трифторметилпіразин-2-іл)уреїдо]бензойної кислоти метиловий естер. До розчину, що перемішується

ся, 5-трифторметиламінопіразину (326мг, 2ммоль) при кімнатній температурі в NMP (2мл) в закритій реакційній колбі додавали 4-метокси-3-(4-нітрофенілкарбоніламіно)бензойної кислоти метиловий естер (692мг, 2ммоль) і розчин нагрівали при 85°C протягом 6 годин. Реакцію охолоджували до КТ і розтирали з EtOAc (5мл) і жовто-коричневу тверду речовину, що утворилась виділяли фільтруванням і промивали EtOAc (213мг, 28%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 10,78 (с, 1H), 10,16 (ш с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,56 (с, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,83 (с, 3H).

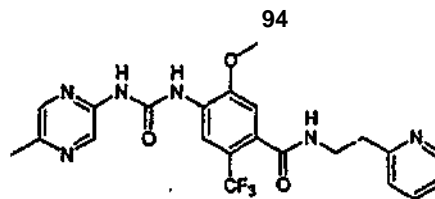
Стадія 2: 3-Метокси-4-[3-(5-трифторметилпіразин-2-іл)уреїдо]бензойна кислота. До розчину, що перемішується, 3-метокси-4-[3-(5-трифторметилпіразин-2-іл)уреїдо]бензойної кислоти метилового естеру (213мг, 0,575ммоль) в 5,75мл 3:1 MeOH:H<sub>2</sub>O при кімнатній температурі в атмосфері азоту додавали моногідрат гідроксиду літію (240мг, 5,8ммоль) і реакцію нагрівали до 65°C. Після піднімання температури, суспензія поступово ставала яскраво-жовтим розчином. Після приблизно 4 годин утворювався осад, але реакція продовжувалась протягом ночі. Після охолодження до КТ, MeOH видаляли за допомогою роторного випаровувача і водну суспензію нейтралізували до pH=5 концентрованою HCl. Після досягнення pH=5, суспензія змінювалась з жовтої на білу. Суспензію потім фільтрували через папір на керамічній воронці. Коли більшість H<sub>2</sub>O було видалено, залишок сушили при високому вакуумі в десикаторі протягом ночі (133мг, 55%).

Стадія 3: До розчину, що перемішується, 3-метокси-4-[3-(5-трифторметилпіразин-2-іл)уреїдо]бензойної кислоти (35мг, 0,1ммоль) в 0,5мл NMP в закритій реакційній колбі при КТ додавали HBTU (41мг, 0,11ммоль) і перемішували протягом 15хв. 1-Бензилпіролідін-3-іламіну дигідрохлорид (одержували аналогічно 1-Піридин-2-ілметилпіролідін-3-іламіну використовуючи синтез Сполуки 215) (неочищений 0,1ммоль) додавали як розчин в 0,5мл NMP до DIEA (69мкл, 0,4ммоль). Після перемішування протягом ночі при КТ, NMP видаляли перегонкою при високому вакуумі при 70°C. Залишок розчиняли в 25мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> з незначною кількістю MeOH і промивали 2×25мл 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органічні розчини сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували до залишку, що хроматографували на колонці Biotage 12S 5/95 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Цей матеріал концентрували до суха і розтирали/фільтрували з Et<sub>2</sub>O одержуючи чистий продукт як білу тверду речовину (9,5мг, 19%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,53 (с, 1H), 9,86 (ш с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,12 (с, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,46 (м, 2H), 7,25 (м, 4H), 4,79 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,73 (дд, 2H), 3,22 (м, 2H), 2,76 (м, 1H), 2,47 (м, 2H), 1,76 (м, 1H).

HPMC (есі, позитивна) m/e 515,1 (M+1)

Сполука 233



5-Метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]-N-(2-піридин-2-ілетил)-2-трифторметилбензамід

Стадія 1: Суміш 5-Фтор-4-нітро-2-трифторметилбензойної кислоти і 5-Фтор-3-нітро-2-трифторметилбензойної кислоти. До розчину, що перемішується, 3-фтор-6-трифторметилбензойної кислоти (3,58мг, 17,2ммоль) в 17мл концентрованої H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> при 0°C обережно по краплям додавали 70% HNO<sub>3</sub> (17мл). Реакцію нагрівали при 100°C протягом ночі і потім охолоджували до кімнатної температури і виливали в 250мл H<sub>2</sub>O/лід при перемішуванні. Додавали EtOAc (250мл) і суміш перемішували. Шари розділяли і органічні розчини промивали 1×250мл H<sub>2</sub>O і 1×250мл насиченого NaCl. Органічні розчини сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували до масла, яке тверділо при стоянні. Тверда речовина була 1:1 сумішшю регіоізомерів і була неочищеною.

Стадія 2: Суміш 5-Фтор-4-нітро-2-трифторметилбензойної кислоти метилового естеру і 5-Фтор-3-нітро-2-трифторметилбензойної кислоти метилового естеру. До розчину, що перемішується, нітрокислот (неочищені, 17,2ммоль) в 60мл 4:1 ТГФ:MeOH при 0°C по краплям додавали 2М TMS-діазометан в гексані доки зберігався жовтий колір. Через 30 хвилин реакцію концентрували до неочищеного масла і безпосередньо використовували на наступній стадії.

Стадія 3: Суміш 5-Метокси-4-нітро-2-трифторметилбензойної кислоти метилового естеру і 5-Метокси-3-нітро-2-трифторметилбензойної кислоти метилового естеру. До розчину, що перемішується, фторнітроестерів (неочищені, 17,2ммоль) в 22мл MeOH при кімнатній температурі додавали 150мл 0,5М метоксиду натрію в MeOH. Червоний розчин перемішували протягом 30 хвилин і потім розділяли між CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500мл) і H<sub>2</sub>O (500мл). Органічні розчини промивали 2×500мл H<sub>2</sub>O, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували до білої твердої речовини.

Стадія 4: 5-Метокси-4-аміно-2-трифторметилбензойної кислоти метиловий естер. До розчину, що перемішується, метоксинітроестерів (неочищені, 17,2ммоль) в 172мл MeOH при кімнатній температурі пропускали азот і обережно додавали 10% Pd на C (1мг). Суспензію пропускали крізь цикл вакуум/промивання воднем три рази і потім витримували у 1 атмосфері водню. Після перемішування протягом ночі суспензію фільтрували крізь GF/F фільтрувальний папір і концентрували до прозорого масла. Цей матеріал безпосередньо завантажували у колонку Biotage 40M з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і елюювали спочатку 9/1 гексан/EtOAc вимиваючи небажаний регіоізомер з високим R<sub>f</sub> і потім 85/15 гексан/EtOAc вимиваючи бажаний регіоізомер з низьким R<sub>f</sub>. Після концентрування, ізомер з низьким R<sub>f</sub> твердів у прозору тверду речовину (1,75мг, 41%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33

(с, 1H), 6,98 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,85 (с, 3H).

Стадія 5: 5-Метокси-4-(4-нітрофеноксикарбоніламіно)-2-трифторметилбензойної кислоти метиловий естер. До розчину, що перемішується, 5-метокси-4-аміно-2-трифторметилбензойної кислоти метилового естеру (552мг, 2,22ммоль) в 6,6мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфері азоту додавали піридин (180мкл, 2,22ммоль) після чого твердий п-нітрофенілхлорформіат (448мг, 2,22ммоль). Після перемішування протягом 1 години, реакцію розводили 30мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і промивали  $2 \times 30\text{мл}$  2N HCl і  $1 \times 30\text{мл}$   $\text{H}_2\text{O}$ . Органічні розчини сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували до п-нітрофенілкарбамату, який виділяли як білу піну (878мг, 96%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,57 (ш с, 1H), 8,30 (д, 2H), 7,77 (ш с, 1H), 7,40 (д, 2H), 7,37 (с, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,94 (с, 3H).

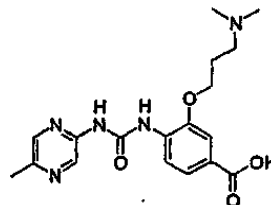
Стадія 6: 5-Метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]-2-трифторметилбензойної кислоти метиловий естер. До розчину, що перемішується, 5-метокси-4-(4-нітро-феноксикарбоніламіно)-2-трифторметилбензойної кислоти метилового естеру (878мг, 2,1ммоль) в 4,2мл NMP при кімнатній температурі в атмосфері азоту додавали 2-аміно-5-метилпіразин (232мг, 2,1ммоль) і реакцію нагрівали при  $85^\circ\text{C}$ . Через шість годин реакцію охолоджували до кімнатної температури і утворювався осад. Осад розтирали з EtOAc (25мл) і сечовину виділяли фільтруванням як жовто-коричневу тверду речовину (470мг, 58%).

Стадія 7: 5-Метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]-2-трифторметилбензойна кислота. До суспензії, що перемішується, 5-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]-2-трифторметилбензойної кислоти метилового естеру (257мг, 0,67ммоль) в 6,7мл 3:1 MeOH: $\text{H}_2\text{O}$  при кімнатній температурі в атмосфері азоту додавали моногідрат гідроксиду літію (281мг, 6,7ммоль) і суміш нагрівали при  $85^\circ\text{C}$ . Після перемішування протягом ночі реакцію охолоджували до кімнатної температури, MeOH видаляли за допомогою роторного випаровувача і суспензію, що залишилась, нейтралізували концентрованою HCl до pH приблизно 5. Суспензію фільтрували і промивали  $\text{H}_2\text{O}$  і залишок на фільтрі сушили при високому вакуумі одержуючи кислоту як білу тверду речовину (161мг, 61%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $d_6$ -DMCO)  $\delta$  8,90 (ш с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,42 (с, 3H). НРМС (есі, негативна) m/e 369,0 (M-1).

Стадія 8: 5-Метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]-N-(2-піридин-2-ілетил)-2-трифторметилбензамід. До розчину, що перемішується, 5-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]-2-трифторметилбензойної кислоти (37мг, 0,1ммоль) в 1мл NMP при кімнатній температурі в закритій реакційній колбі додавали HBTU (42мг, 0,11ммоль) і суспензію перемішували протягом 15 хвилин. Додавали 2-аміноетилпіридин (13мкл, 0,11ммоль) після чого DIEA (35мкл, 0,2ммоль) і реакцію перемішували протягом ночі. NMP видаляли за допомогою барботування при високому вакуумі при  $70^\circ\text{C}$  і залишок розтирали і фільтрували з EtOAc одержуючи бажаний амід як жовто-коричневу тверду речовину (32мг, 68%).  $^1\text{H}$ -ЯМР

(400МГц,  $d_6$ -DMCO)  $\delta$  8,90 (ш с, 1H), 8,66 (д, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,52 (т, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,10 (ш м, 1H), 7,61 (шд, 1H), 7,57 (ш м, 1H), 7,07 (с, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,62 (м, 2H), 3,11 (м, 2H), 2,42 (с, 3H) НРМС (есі, позитивна) m/e 475,1 (M+1)

Сполука 234



3-(3-Диметиламінопропокси)-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензойна кислота

Стадія 1: 3-(3-Диметиламінопропокси)-4-нітробензойної кислоти метиловий естер. До перемішуваного охолоджуваного (приблизно  $0^\circ\text{C}$ ) розчину 3-гідрокси-4-нітробензойної кислоти метилового естеру (394мг, 2,0ммоль), трифенілфосфіну (525мг, 2,0ммоль) і 3-(диметиламіно)пропанолу (237мкл, 2,0ммоль) в сухому тетрагідрофурані (5мл) додавали діізопропілазодикарбоксилат (394мкл, 2,0ммоль в 1мл тетрагідрофурану). Після перемішування протягом 12 годин, реакцію розводили хлорводневою кислотою (30мл 1M розчину) і екстрагували етилацетатом ( $2 \times 50\text{мл}$ ). Водний розчин підлугувували 10% водним карбонатом натрію (50мл) і продукт екстрагували етилацетатом ( $3 \times 100\text{мл}$ ). Етилацетат промивали насиченим водним розчином хлориду натрію ( $1 \times 30\text{мл}$ ), потім сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і фільтрували. Фільтрований розчин концентрували при пониженому тиску одержуючи бажаний неочищений продукт (86% вихід).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,81 (д, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,65 (д, 1H), 4,23 (т, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,44 (т, 2H), 2,22 (с, 6H), 2,05 (м, 2H).

Стадія 2: 4-Аміно-3-(3-диметиламінопропокси)бензойної кислоти метиловий естер. До перемішуваного охолоджуваного (приблизно  $0^\circ\text{C}$ ) розчину 3-(3-диметиламінопропокси)-4-нітробензойної кислоти метилового естеру (282мг, 1,0ммоль) в метанолі (2мл) і насиченому водному хлориді амонію (1мл) додавали цинковий пил (2,0ммоль). Після перемішування протягом 12 годин, реакцію розводили 30мл етилацетату і промивали 30мл 10% водного карбонату натрію ( $2 \times 30\text{мл}$ ), насиченим водним розчином хлориду натрію ( $1 \times 30\text{мл}$ ), потім сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і фільтрували. Фільтрований розчин концентрували при пониженому тиску одержуючи бажаний продукт як жовто-коричневу тверду речовину (88% вихід).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52 (д, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,65 (д, 1H), 4,29 (ш с, 1H), 4,09 (т, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,49 (т, 2H), 2,25 (с, 6H), 2,00 (м, 2H).

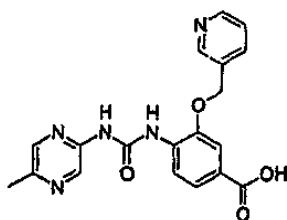
Стадія 3: 3-(3-Диметиламінопропокси)-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензойної кислоти метиловий естер. До перемішуваного охолоджуваного (приблизно  $0^\circ\text{C}$ ) розчину 4-аміно-3-(3-диметиламінопропокси)бензойної кислоти метилового естеру (252мг, 1,0ммоль) в толуолі (3,0мл) додавали триетиламін (139мкл, 1,0ммоль) і три-



фосген (98мг, 0,33ммоль). Після перемішування протягом 30 хвилин, додавали 5-метил-2-амінопіразин (109мг, 1,0ммоль) і реакцію нагрівали при 65°C. Реакцію залишали охолоджуватись до кімнатної температури, потім розводили етилацетатом (50мл) і водою (50мл). Одержаний осад фільтрували і сушили при пониженому тиску одержуючи бажаний матеріал як білу тверду речовину (40% вихід). <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,62 (ш с, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,49 (с, 1H), 4,15 (т, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,42 (м, 5H), 2,18 (с, 6H), 2,01 (м, 2H).

Стадія 4: 3-(3-Диметиламінопропокси)-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензойна кислота. До розчину, що перемішується, 3-(3-диметиламінопропокси)-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензойної кислоти метилового естеру (1,0мг; 3,3ммоль) в метанолі (25мл) додавали гідроксид літію (5мл 2М водного розчину). Реакцію нагрівали при 60° і перемішували протягом 12 годин. Реакцію залишали охолоджуватись до кімнатної температури і рН доводили до 5,5 використовуючи 1N хлорводневу кислоту. Одержаний осад фільтрували і сушили при пониженому тиску одержуючи бажаний продукт як жовто-коричневу тверду речовину (52% вихід). <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,62 (ш с, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,43 (с, 1H), 4,15 (т, 2H), 2,42 (м, 5H), 2,18 (с, 6H), 2,01 (м, 2H).

Сполука 235



4-[3-(5-Метилпіразин-2-іл)уреїдо]-3-(піридин-3-ілметокси)бензойна кислота Стадія 1: 4-Нітро-3-(піридин-3-ілметокси)бензойної кислоти метиловий естер. До перемішуваного охолоджуваного (приблизно 0°C) розчину 3-гідрокси-4-нітробензойної кислоти метилового естеру (394мг, 2,0ммоль), трифенілфосфіну (525мг, 2,0ммоль) і 3-піридилкарбінолу (194мкл, 2,0ммоль) в сухому тетрагідрофурані (5мл) додавали діізопропілазодикарбоксилат (394мкл, 2,0ммоль в 1мл тетрагідрофурану). Після перемішування протягом 12 годин, реакцію розводили хлорводневою кислотою (30мл 1М розчину) і екстрагували етилацетатом (2×50мл). Водний розчин підлугували 10% водним карбонатом натрію (50мл) і продукт екстрагували етилацетатом (3×100мл). Етилацетат промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (1×30мл), потім сушили (MgSO<sub>4</sub>) і фільтрували. Фільтрований розчин концентрували при пониженому тиску одержуючи бажаний неочищений продукт як майже-білу тверду речовину (76% вихід). <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,71 (с, 1H), 8,62 (д, 1H), 7,88 (м, 3H), 7,79 (д, 1H), 7,39 (м, 1H), 5,31 (с, 2H), 3,98 (с, 3H).

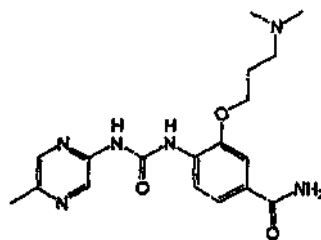
Стадія 2: 4-Аміно-3-(піридин-3-ілметокси)бензойної кислоти метиловий естер. До

перемішуваного охолоджуваного (приблизно 0°C) розчину 4-нітро-3-(піридин-3-ілметокси)бензойної кислоти метилового естеру (288мг, 1,0ммоль) в метанолі (2мл) і насиченому водному хлориді амонію (1мл) додавали цинковий пил (131мг, 2,0ммоль). Після перемішування протягом 12 годин, реакцію розводили 30мл етилацетату і промивали 30мл 10% водного карбонату натрію (2×30мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (1×30мл), потім сушили (MgSO<sub>4</sub>) і фільтрували. Фільтрований розчин концентрували при пониженому тиску одержуючи бажаний продукт як жовту тверду речовину (97% вихід). <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,39 (м, 1H), 6,71 (д, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,28 (ш с, 2H), 3,85 (с, 3H).

Стадія 3: 4-[3-(5-Метилпіразин-2-іл)уреїдо]-3-(піридин-3-ілметокси)бензойної кислоти метиловий естер. До перемішуваного охолоджуваного (приблизно 0°C) розчину 4-аміно-3-(піридин-3-ілметокси)бензойної кислоти метилового естеру (258мг, 1,0ммоль) в толуолі (3,0мл) додавали триетиламін (139мкл, 1,0ммоль) і трифосген (98мг, 0,33ммоль). Після перемішування протягом 30 хвилин, додавали 5-метил-2-амінопіразин (109мг, 1,0ммоль) і реакцію нагрівали при 65°C. Реакцію залишали охолоджуватись до кімнатної температури, потім розводили етилацетатом (50мл) і водою (50мл). Одержаний осад фільтрували і сушили при пониженому тиску одержуючи бажаний матеріал як білу тверду речовину (47% вихід). <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 10,29 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,68 (д, 1H), 8,59 (ш с, 1H), 8,48 (д, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,51 (м, 1H), 5,32 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,32 (с, 3H).

Стадія 4: 4-[3-(5-Метилпіразин-2-іл)уреїдо]-3-(піридин-3-ілметокси)бензойна кислота. До розчину, що перемішується, 4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]-3-(піридин-3-ілметокси)бензойної кислоти метилового естеру (1,3мг; 3,3ммоль) в метанолі (25мл) додавали гідроксид літію (5мл 2М водного розчину). Реакцію нагрівали при 60° і перемішували протягом 12 годин. Реакцію залишали охолоджуватись до кімнатної температури і рН доводили до 5,5 1N хлорводневою кислотою. Одержаний осад фільтрували і сушили при пониженому тиску одержуючи бажаний продукт як жовто-коричневу тверду речовину (90% вихід). <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 10,29 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,68 (д, 1H), 8,59 (ш с, 1H), 8,48 (д, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,51 (м, 1H), 5,32 (с, 2H), 2,32 (с, 3H).

Сполука 236



3-(3-Диметиламінопропокси)-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензамід  
Одержували згідно з методикою для Сполуки

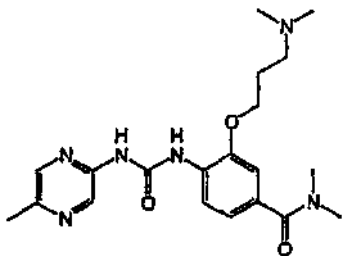
99

208 використовуючи аміак (33% вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{d}_6$ -ДМСО)  $\delta$  10,18 (с, 1H), 8,56 (ш с, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,40 (с, 1H), 4,03 (м, 2H), 2,40 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,05 (с, 6H), 1,91 (м, 2H).

НРРХ МС (есі, позитивна)  $m/e$  374,2 (M+1)

Сполука 237



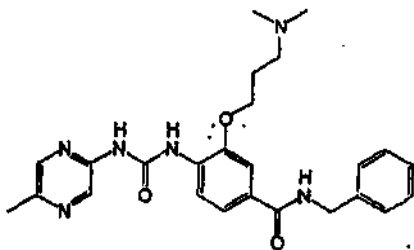
3-(3-Диметиламінопропокси)-N,N-диметил-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 208 використовуючи диметиламін (97% вихід)

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,30 (ш с, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,78 (ш с, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,04 (д, 1H), 4,16 (т, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,53 (м, 2H), 2,26 (с, 6H), 2,10 (м, 2H).

НРМС (есі, позитивна)  $m/e$  401,1 (M+1)

Сполука 238



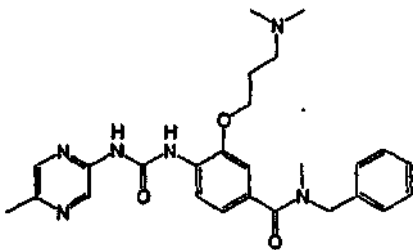
N-Бензил-3-(3-диметиламінопропокси)-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 208 використовуючи бензиламін (65% вихід)

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,43 (д, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,91 (ш с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,38 (м, 4H), 7,31 (м, 1H), 6,41 (м, 1H), 4,64 (д, 2H), 4,20 (т, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,52 (м, 2H), 2,24 (с, 6H), 2,14 (м, 2H).

НРМС (есі, позитивна)  $m/e$  463,2 (M+1)

Сполука 239



N-Бензил-3-(3-диметиламінопропокси)-N-

метил-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 208 використовуючи N-метилбензиламін (68% ви-

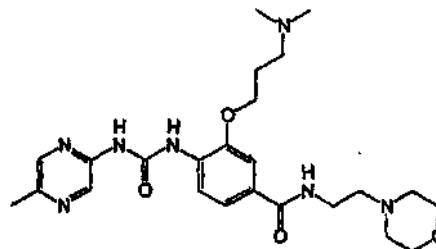
76977

хід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,37 (ш с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,37 (м, 4H), 7,31 (м, 1H), 7,18 (м, 2H), 4,67 (ш м, 2H), 4,07 (ш м, 2H), 2,99 (ш с, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,50 (ш м, 2H), 2,24 (с, 6H), 2,06 (ш м, 2H).

НРМС (есі, позитивна)  $m/e$  477,2 (M+1)

Сполука 240



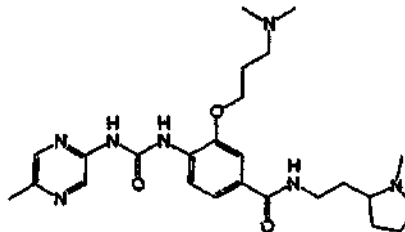
3-(3-Диметиламінопропокси)-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)-2-уреїдо]-N-(2-морфолін-4-ілетил)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 208 використовуючи 2-морфолін-4-ілетиламін (69% вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,44 (д, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,90 (ш с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,24 (д, 1H), 6,76 (м, 1H), 4,20 (т, 2H), 3,76 (м, 4H), 3,56 (м, 2H), 2,61 (м, 2H), 2,53 (м, 7H), 2,24 (с, 1H), 2,13 (м, 1H).

НРМС (есі, позитивна)  $m/e$  486,2 (M+1)

Сполука 241



3-(3-Диметиламінопропокси)-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]-N-[2-(1-метилпіролідін-2-іл)етил]бензамід

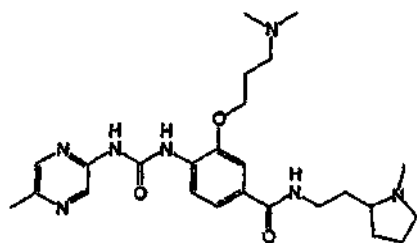
Одержували згідно з методикою для Сполуки 208 використовуючи 2-(1-метилпіролідін-2-іламін (68% вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,35 (ш с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,46 (ш с, 1H), 7,20 (м, 1H), 4,19 (м, 2H), 3,76 (м, 1H), 3,44 (м, 1H), 3,15 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,42 (м, 1H), 2,37 (с, 13H), 2,25 (с, 6H), 2,22 (м, 1H), 2,13 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 1,77 (м, 2H).

НРМС (есі, позитивна)  $m/e$  484,3 (M+1)

Сполука 242

101



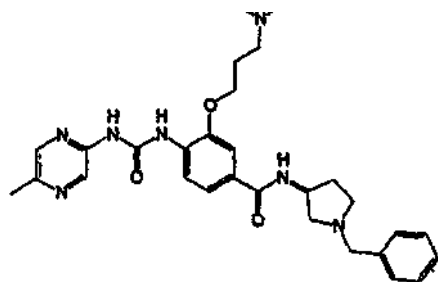
N-(2-Диметиламіноетил)-3-(3-диметиламінопропокси)-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 208 використовуючи 2-диметиламіноетиламін (37% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,38 (ш с, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,96 (ш с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,27 (д, 1H), 6,79 (м, 1H), 4,20 (м, 2H), 3,53 (м, 2H), 2,52 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,26 (м, 2H), 2,24 (с, 6H), 2,22 (с, 6H), 2,12 (м, 2H).

HPMC (есі, позитивна) m/e 444,2 (M+1)

Сполука 243



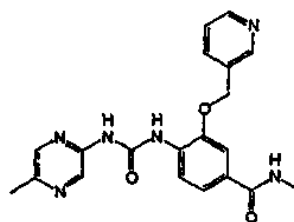
76977

102

7,50 (м, 1H), 7,37 (ш м, 1H), 7,26 (ш с, 1H), 5,32 (с, 2H), 2,32 (с, 3H).

HPMC (хіат, позитивна) m/e 379,1 (M+1)

Сполука 245



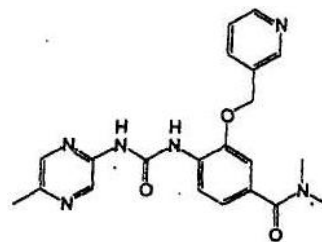
N-Метил-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]-3-(піридин-3-ілметокси)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 208 використовуючи метиламін (99% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 10,25 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,60 (м, 3H), 8,26 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,37 (м, 1H), 5,34 (с, 2H), 2,79 (д, 3H), 2,36 (с, 3H).

HPMC (хіат, позитивна) m/e 393,2 (M+1)

Сполука 246



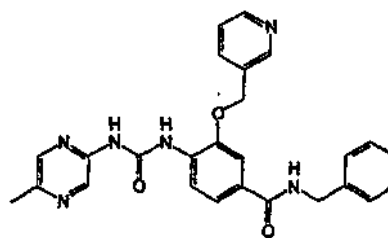
N,N-Диметил-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]-3-(піридин-3-ілметокси)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 208 використовуючи диметиламін (88% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 10,16 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,66 (д, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,37 (ш с, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,03 (д, 1H), 5,30 (с, 2H), 2,95 (с, 6H), 2,33.

HPMC (хіат, позитивна) m/e 407,4 (M+1)

Сполука 247



N-Бензил-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]-3-(піридин-3-ілметокси)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 208 використовуючи бензиламін (41% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 10,23 (с, 1H), 9,05 (т, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,67 (д, 1H), 8,58 (ш с, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,33 (м, 4H), 7,25 (м, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,50 (д, 2H), 2,32 (с, 3H).

HPMC (хіат, позитивна) m/e 469,1 (M+1)

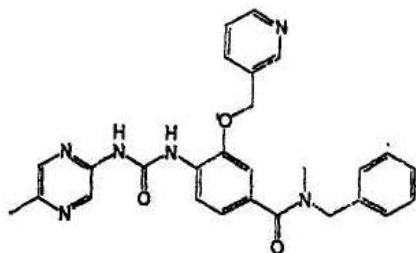
4-[3-(5-Метилпіразин-2-іл)уреїдо]-3-(піридин-3-ілметокси)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 208 використовуючи аміак (99% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 10,27 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,66 (д, 1H), 8,60 (ш с, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,03 (м, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,56 (д, 1H),

103

Сполука 248



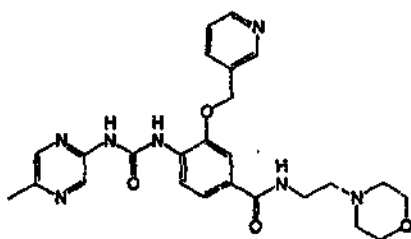
N-Бензил-N-метил-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]-3-(піридин-3-ілметокси)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 208 використовуючи N-метилбензиламін (71% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 10,16 (с, 1H), 8,76 (ш с, 1H), 8,64 (д, 1H), 8,57 (м, 1H), 8,28 (ш м, 1H), 7,95 (ш м, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,40-7,23 (ш м, 7H), 7,06 (м, 1H), 5,23 (ш м, 2H), 4,62 (ш м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,33 (с, 3H).

HRMS (хіат, позитивна) m/e 483,3 (M+1)

Сполука 249



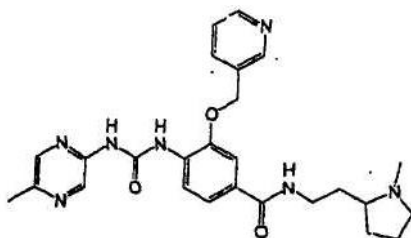
4-[3-(5-Метилпіразин-2-іл)уреїдо]-N-(2-морфолін-4-ілетил)-3-(піридин-3-ілметокси)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 208 використовуючи 2-морфолін-4-ілетиламін (99% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 10,27 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,66 (д, 1H), 8,61 (ш с, 1H), 8,52 (т, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,36 (м, 1H), 5,33 (с, 2H), 3,56 (м, 4H), 3,40 (м, 2H), 2,48 (м, 2H), 2,43 (м, 4H), 2,34 (с, 3H).

HRMS (хіат, позитивна) m/e 492,4 (M+1)

Сполука 250



4-[3-(5-Метилпіразин-2-іл)уреїдо]-N-[2-(1-метилпіролідін-2-іл)етил]-3-(піридин-3-ілметокси)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 208 використовуючи 2-(1-метилпіролідін-2-іл)етиламін (99% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 10,21 (с, 1H),

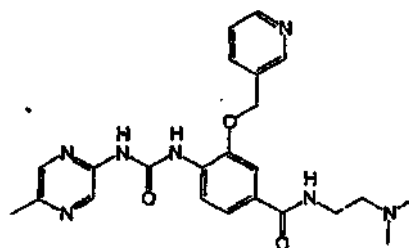
76977

104

8,81 (с, 1H), 8,64 (д, 1H), 8,58 (ш с, 1H), 8,49 (м, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,34 (м, 1H), 5,33 (с, 2H), 3,28 (м, 2H), 2,95 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,04 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 1,62 (м, 2H), 1,44 (м, 2H).

HRMS (хіат, позитивна) m/e 490,3 (M+1)

Сполука 251



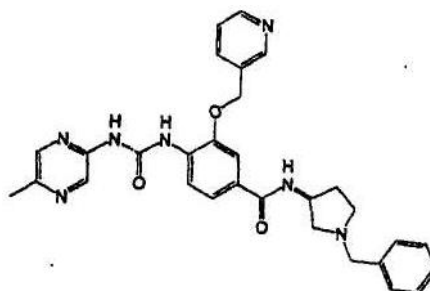
N-(2-Диметиламіноетил)-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]-3-(піридин-3-ілметокси)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 208 використовуючи 2-диметиламіноетиламін (99% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 10,24 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,66 (д, 1H), 8,60 (ш с, 1H), 8,43 (т, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,35 (ш м, 1H), 5,32 (с, 2H), 3,36 (м, 2H), 2,39 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,18 (с, 6H).

HRMS (хіат, позитивна) m/e 450,2 (M+1)

Сполука 252



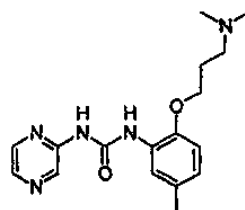
N-(3-S-1-Бензилпіролідін-3-іл)-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]-3-(піридин-3-ілметокси)бензамід

Одержували згідно з методикою для Сполуки 215 використовуючи 1-бензилпіролідін-3-S-іламін (99% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 10,26 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,66 (д, 1H), 8,60 (ш с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,28 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,32 (м, 4H), 7,24 (м, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,40 (м, 1H), 3,60 (с, 2H), 2,80 (м, 1H), 2,64 (м, 1H), 2,45 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,15 (м, 1H), 1,85 (м, 1H).

HRMS (хіат, позитивна) m/e 538,2 (M+1)

Сполука 253



1-[2-(3-Диметиламінопропокси)-5-метилфеніл]-3-піразин-2-ілсечовина

Стадія 1: (2-Гідрокси-5-метилфеніл)карбаїмінової кислоти трет-бутиловий естер. До розчину, що перемішується, 2-аміно-4-метилфенолу (6,15мг; 50ммоль) в діоксані (100мл) додавали ди-трет-бутиловий естер вугільної кислоти (9,8мг; 45ммоль) після чого бікарбонат натрію (12,6мг; 150ммоль в 75мл H<sub>2</sub>O). Після перемішування протягом 8 годин, реакцію розводили 100мл етилацетату і промивали 1N водною хлорводневою кислотою (2×100мл), насиченим водним бікарбонатом натрію (1×100мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (100мл), потім сушили (MgSO<sub>4</sub>) і фільтрували. Фільтрований розчин концентрували при пониженому тиску одержуючи бажаний (2-Гідрокси-5-метилфеніл)карбаїмінової кислоти трет-бутиловий естер як коричневу тверду речовину (95% вихід).

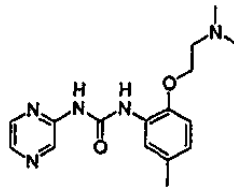
Стадія 2: [2-(3-Диметиламінопропокси)-5-метилфеніл]карбаїмінової кислоти трет-бутиловий естер. До перемішаного охолодженого (приблизно 0°C) розчину (2-гідрокси-5-метилфеніл)карбаїмінової кислоти трет-бутилового естеру (447мг, 2,0ммоль), трифенілфосфіну (525мг, 2,0ммоль) і 3-(диметиламіно)-1-пропанолу (237мкл, 2,0ммоль) в сухому тетрагідрофурані (5мл) додавали діізопропілазодикарбоксилат (394мкл, 2,0ммоль) в 1мл тетрагідрофурану). Після перемішування протягом 12 годин, реакцію розводили 30мл етилацетату і промивали 30мл 10% водного карбонату натрію (2×30мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (1×30мл), потім сушили (MgSO<sub>4</sub>) і фільтрували. Фільтрований розчин концентрували при пониженому тиску одержуючи бажаний неочищений продукт.

Стадія 3: 2-(3-Диметиламінопропокси)-5-метилфеніламін. До розчину, що перемішується, [2-(3-диметиламінопропокси)-5-метилфеніл]карбаїмінової кислоти трет-бутилового естеру (617мг, 2,0ммоль) в 5мл діоксану додавали хлорводневу кислоту (2мл; 4N в діоксані). Після перемішування протягом 12 годин, реакцію розводили 20мл 1N хлорводневої кислоти і промивали етилацетатом (2×30мл). Водний шар підлогували 10% водним карбонатом натрію (50мл) і екстрагували етилацетатом (3×50мл). Етилацетат промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (1×30мл), потім сушили (MgSO<sub>4</sub>) і фільтрували. Фільтрований розчин концентрували при пониженому тиску одержуючи відповідний анілін.

Стадія 4: 1-[2-(3-Диметиламінопропокси)-5-метилфеніл]-3-піразин-2-ілсечовина. До перемішаного охолодженого (приблизно 0°C) розчину 2-(3-диметиламінопропокси)-5-метилфеніламіну (208мг, 1,0ммоль) в толуолі (3,0мл) додавали триетиламін (140мкл, 1,0ммоль) і трифосген (98мг, 0,33ммоль). Після перемішування протягом 30 хвилин, додавали амінопіразин (95мг, 1,0ммоль) і реакцію нагрівали при 65°C. Після перемішування протягом 4 годин, реакцію охолоджували до кімнатної температури і перемішували протягом 8 годин. Осад, що утворився, фільтрували, промивали толуолом (2×1мл) і сушили при пониженому тиску (35% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,45 (с, 1H), 8,39 (ш с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,21 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 4,09 (т, 2H), 2,55 (т, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,26 (с, 6H), 2,05 (м, 2H).

HPMC (есі, позитивна) m/e 330,10 (M+1)  
Сполука 254

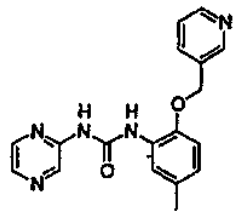


1-[2-(2-Диметиламіноетокси)-5-метилфеніл]-3-піразин-2-ілсечовина

Одержували згідно з методикою для Сполуки 253 використовуючи N,N-диметилетаноламін (36% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-DMCO) δ 8,79 (ш с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 4,15 (т, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,31 (т, 2H), 2,26 (с, 6H).

HPMC (есі, позитивна) m/e 316,21 (M+1)  
Сполука 255

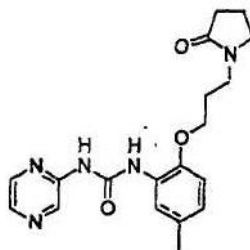


1-[5-Метил-2-(піридин-3-ілметокси)феніл]-3-піразин-2-ілсечовина

Одержували згідно з методикою для Сполуки 253 використовуючи 3-гідроксиметилпіридин (10% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,82 (с, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,21 (с, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,81 (м, 2H), 7,35 (м, 1H), 6,9 (дд, 2H), 5,15 (с, 2H), 2,39 (с, 3H).

HPMC (есі, позитивна) m/e 336,21 (M+1)  
Сполука 256



1-[5-Метил-2-[3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропокси]феніл]-3-піразин-2-ілсечовина

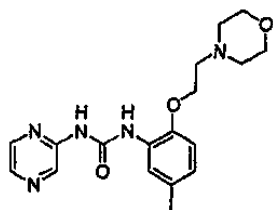
Одержували згідно з методикою для Сполуки 253 використовуючи 3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропанол (10% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-DMCO) δ 8,79 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 6,92 (д, 1H), 6,79 (д, 1H), 3,99 (т, 2H), 3,38 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,20

107

(т, 2H), 2,00 (т, 2H).

НРМС (есі, позитивна) m/e 392,2 (M+Na)  
Сполука 257

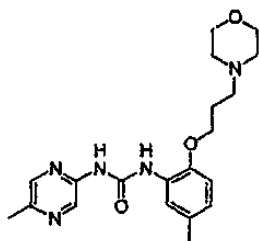


1-[5-Метил-2-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]-3-піразин-2-ілсечовина

Одержували згідно з методикою для Сполуки 253 використовуючи 2-морфолін-4-ілетанол (39% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-DMCO) δ 8,79 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,05 (с, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,79 (д, 1H), 4,19 (т, 2H), 3,59 (м, 4H), 2,80 (т, 2H), 2,49 (м, 4H), 2,22 (с, 3H).

НРМС (есі, позитивна) m/e 358,2 (M+1)  
Сполука 258

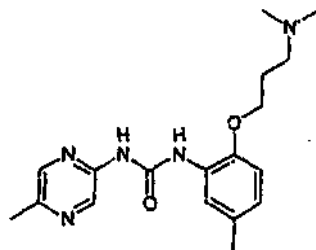


1-[5-Метил-2-(3-морфолін-4-ілпропокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

Одержували згідно з методикою для Сполуки 253 використовуючи 3-морфолін-4-ілпропанол (8% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-DMCO) δ 9,01 (с, 1H), 8,62 (ш с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 6,91 (д, 1H), 6,79 (д, 1H), 4,05 (т, 2H), 3,59 (м, 4H), 2,48 (с, 3H), 2,45 (т, 2H), 2,35 (м, 4H), 2,21 (с, 3H), 2,00 (т, 2H).

НРМС (есі, позитивна) m/e 386,31 (M+1)  
Сполука 259



1-[2-(3-Диметиламінопропокси)-5-метилфеніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

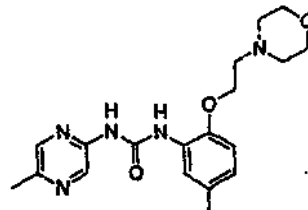
Одержували згідно з методикою для Сполуки 253 використовуючи 3-диметиламінопропанол (40% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,37 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,09 (ш с, 1H), 6,80 (дд, 2H), 4,05 (т, 2H), 2,55 (т, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,26

76977

(с, 6H), 2,05 (м, 2H).

НРМС (есі, позитивна) m/e 344,20 (M+1)  
Сполука 260

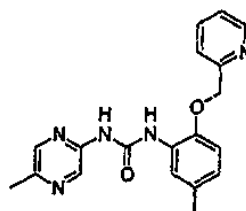


1-[5-Метил-2-(2-морфолін-4-ілетокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

Одержували згідно з методикою для Сполуки 253 використовуючи 2-морфолін-4-ілетанол (10% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,79 (ш с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 6,81 (дд, 2H), 4,20 (т, 2H), 3,75 (м, 4H), 2,91 (т, 2H), 2,61 (м, 4H), 2,55 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

НРМС (есі, позитивна) m/e 372,1 (M+1)  
Сполука 261

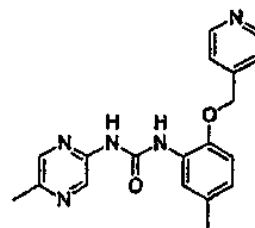


1-(5-Метилпіразин-2-іл)-3-[5-метил-2-(піридин-2-ілметокси)феніл]сечовина

Одержували згідно з методикою для Сполуки 253 використовуючи 2-гідроксиметилпіридин (21% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,61 (д, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,61 (т, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,18 (т, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,75 (д, 1H), 5,18 (с, 2H), 2,30 (с, 3H).

НРМС (есі, позитивна) m/e 372,2 (M+Na)  
Сполука 262



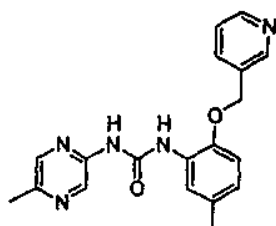
1-(5-Метилпіразин-2-іл)-3-[5-метил-2-(піридин-4-ілметокси)феніл]сечовина

Одержували згідно з методикою для Сполуки 253 використовуючи 4-гідроксиметилпіридин (18% вихід).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-DMCO) δ 8,84 (с, 1H), 8,55 (д, 2H), 7,91 (с, 1H), 7,47 (д, 2H), 6,88 (д, 1H), 6,72 (д, 1H), 5,28 (с, 2H), 2,22 (с, 3H).

НРМС (есі, позитивна) m/e 350,21 (M+1)

109



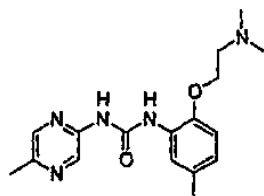
1-(5-Метилпіразин-2-іл)-3-[5-метил-2-(піридин-3-ілметокси)феніл]сечовина

Одержували згідно з методикою для Сполуки 253 використовуючи 3-гідроксиметилпіридин (10% вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,82 (с, 1H), 8,68 (м, 2H), 8,25 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,38 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 5,10 (с, 2H), 2,38 (с, 3H).

НРМС (есі, позитивна)  $m/e$  350,21 (M+1)

Сполука 264



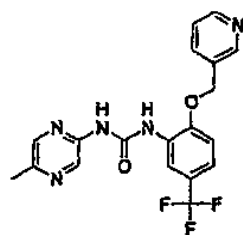
1-[2-(2-Диметиламіно-етокси)-5-метилфеніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

Одержували згідно з методикою для Сполуки 253 використовуючи N,N-диметилетаноламін (11% вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  8,69 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,11 (т, 2H), 2,72 (т, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,22 (с, 6H).

НРМС (есі, позитивна)  $m/e$  330,20 (M+1)

Сполука 265



1-(5-Метилпіразин-2-іл)-3-[2-(піридин-3-ілметокси)-5-трифторметилфеніл]сечовина

Одержували згідно з методикою для Сполуки 253 3-гідроксиметилпіридин і 2-гідрокси-5-трифторметиланілін (40% вихід).

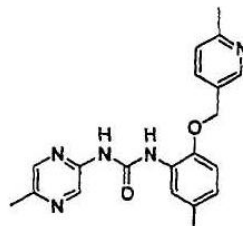
$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  8,81 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,59 (ш с, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,45 (т, 1H), 7,3 (ш с, 1H), 5,39 (с, 2H), 2,35 (с, 3H).

НРМС (есі, позитивна)  $m/e$  404,10 (M+1)

Сполука 266

76977

110



1-[5-Метил-2-(6-метил-піридин-3-ілметокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

Стадія 1: (3-Метилпіридин-3-іл)метанол. До перемішаного охолодженого ( $0^\circ\text{C}$ ) розчину 6-метилнікотинової кислоти (5,0ммоль) в тетрагідрофурані (10мл) по краплям додавали алюмогідрид літію (20ммоль; 20мл 1М розчину в тетрагідрофурані). Реакцію перемішували протягом 4 годин, послідовно обробляли 1мл  $\text{H}_2\text{O}$ , 1мл 15% водного гідроксиду натрію і 3мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Реакцію фільтрували і промивали тетрагідрофураном (3x50мл). Фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи спирт як прозоре в'язке масло.

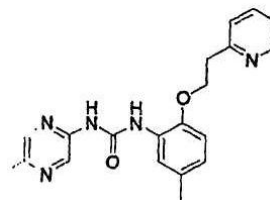
Стадії 2-3: Реакцію Міцунобу і зняття захисту з аніліну проводили згідно з способом для Сполуки 253.

Стадія 4: До розчину, що перемішується, 5-метилпіразин-2-карбонової кислоти (138мг, 1,0ммоль) в толуолі (3,0мл) додавали дифенілфосфорилазид (216мкл, 1,0ммоль) і триетиламін (140мкл, 1,0ммоль). Реакцію поміщали в атмосферу азоту і нагрівали при  $90^\circ\text{C}$  протягом 15 хвилин. Температура зменшували до  $65^\circ\text{C}$  і додавали 5-метил-2-(6-метилпіридин-3-ілметокси)феніламін (228мг, 1,0ммоль). Реакцію перемішували при цій температурі протягом 4 годин і потім перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин. Осад, що утворився, під час реакції фільтрували, промивали толуолом (2x1мл) і сушили при пониженому тиску (36% вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,45 (ш с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,19 (д, 1H), 6,9 (м, 3H), 5,05 (с, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,4 (с, 3H), 2,5 (с, 3H).

НРМС (есі, позитивна)  $m/e$  364,16 (M+1)

Сполука 267



1-(5-Метилпіразин-2-іл)-3-[5-метил-2-(2-піридин-2-ілметокси)феніл]сечовина

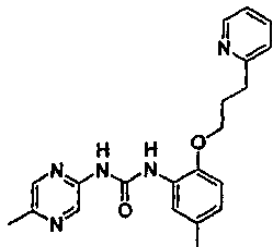
Стадії 1-2: Реакцію Міцунобу проводили використовуючи 2-(2-піридил)етанол і зняття захисту з аніліну проводили згідно з способом для Сполуки 253.

Стадія 3: Утворення сечовини проводили згідно з способом для Сполуки 266 використовуючи 5-метил-2-(2-піридин-2-ілметокси)феніламін (37% вихід).

111

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,70 (ш с, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,45 (ш с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,59 (т, 1H), 7,29 (т, 1H), 6,80 (дд, 2H), 4,49 (т, 2H), 3,39 (т, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,39 (с, 3H).

НРМС (есі, позитивна)  $m/e$  364,14 (M+1)  
Сполука 268



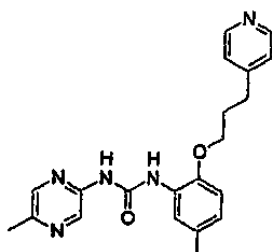
1-(5-Метилпіразин-2-іл)-3-[5-метил-2-(3-піридин-2-ілпропокси)феніл]сечовина

Стадії 1-2: Реакцію Міцунобу проводили використовуючи 3-(2-піридил)пропанол і зняття захисту з аніліну проводили згідно з способом для Сполуки 253.

Стадія 3: Одержання сечовини проводили згідно з способом для Сполуки 266 використовуючи 5-метил-2-(3-піридин-2-ілпропокси)феніламін (5% вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,89 (ш с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,45 (ш с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,59 (т, 1H), 7,15 (д, 2H), 6,88 (дд, 2H), 4,05 (т, 2H), 3,10 (т, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,40 (т, 2H), 2,35 (с, 3H).

НРМС (есі, позитивна)  $m/e$  378,10 (M+1)  
Сполука 269



1-(5-Метилпіразин-2-іл)-3-[5-метил-2-(3-піридин-4-ілпропокси)феніл]сечовина

Стадії 1-2: Реакцію Міцунобу проводили використовуючи 3-(4-піридил)пропанол і зняття захисту з аніліну проводили згідно з способом для Сполуки 253.

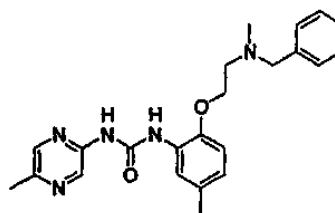
Стадія 3: Одержання сечовини проводили згідно з способом для Сполуки 266 використовуючи 5-метил-2-(4-піридин-2-ілпропокси)феніламін (28% вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,15 (ш с, 1H), 8,51 (д, 2H), 8,25 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,15 (д, 2H), 6,82 (д, 1H), 6,75 (д, 1H), 4,05 (т, 2H), 2,91 (т, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,25 (м, 2H).

НРМС (есі, позитивна)  $m/e$  378,16 (M+1)  
Сполука 270

76977

112



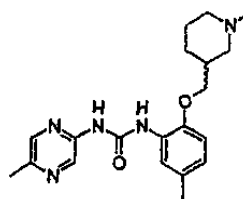
1-{2-[2-(Бензилметиламіно)етокси]-5-метилфеніл}-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

Стадії 1-2: Реакцію Міцунобу проводили використовуючи М-метил-N-бензилетаноламін і зняття захисту з аніліну проводили згідно з способом для Сполуки 253.

Стадія 3: Одержання сечовини проводили згідно з способом для Сполуки 266 використовуючи 2-[2-(бензилметиламіно)етокси]-5-метилфеніламін (17% вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,70 (ш с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,32 (м, 5H), 6,85 (с, 2H), 4,15 (т, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,92 (т, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,29 (с, 3H).

НРМС (есі, позитивна)  $m/e$  406,01 (M+1)  
Сполука 271



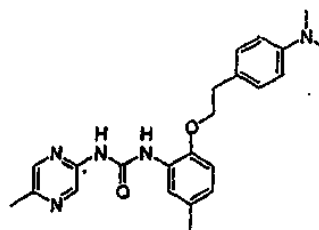
1-[5-Метил-2-(1-метилпіперидин-3-ілметокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

Стадії 1-2: Реакцію Міцунобу проводили використовуючи 3-гідроксиметил-1-метилпіперидин і зняття захисту з аніліну проводили згідно з способом для Сполуки 253.

Стадія 3: Одержання сечовини проводили згідно з способом для Сполуки 266 використовуючи 5-метил-2-(1-метилпіперидин-3-ілметокси)феніламін (16% вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,25 (ш с, 1H), 8,45 (ш с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,22 (с, 2H), 6,80 (д, 1H), 6,74 (д, 1H), 3,80 (м, 2H), 3,15 (ш д, 1H), 2,80 (ш д, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,30 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,50-2,00 (м, 6H), 1,00-1,25 (м, 2H).

НРМС (есі, позитивна)  $m/e$  370,01 (M+1)  
Сполука 272



1-{2-[2-(4-Диметиламінофеніл)етокси]-5-метилфеніл}-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

Стадії 1-2: Реакцію Міцунобу проводили використовуючи 2-(4-диметиламінофеніл)етанол і



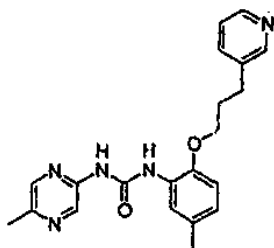
зняття захисту з аніліну проводили згідно з способом для Сполуки 253.

Стадія 3: Одержання сечовини проводили згідно з способом для Сполуки 266 використовуючи 2-[2-(4-диметиламінофеніл)етокси]-5-метилфеніламін (10% вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,15 (ш с, 1 H), 8,35 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,80 (м, 2H), 7,5 (м, 2H), 6,82 (с, 2H), 6,75 (д, 2H), 4,25 (т, 2H), 3,20 (т, 2H), 2,99 (с, 6H), 2,55 (с, 3H), 2,41 (с, 3H).

НРМС (есі, позитивна)  $m/e$  405,90 (M+1)

Сполука 273



1-(5-Метилпіразин-2-іл)-3-[5-метил-2-(3-піридин-3-ілпропокси)феніл]сечовина

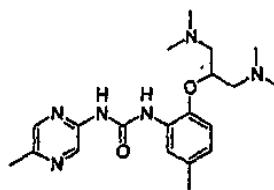
Стадії 1-2: Реакцію Міцунобу проводили використовуючи 3-(3-піридил)пропанол і зняття захисту з аніліну проводили згідно з способом для Сполуки 253.

Стадія 3: Одержання сечовини проводили згідно з способом для Сполуки 266 використовуючи 5-метил-2-(3-піридин-3-ілпропокси)феніламін (16% вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,95 (ш с, 1H), 8,51 (м, 2H), 8,35 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,21 (т, 1H), 6,79 (д, 1H), 6,75 (д, 1H), 4,09 (т, 2H), 2,90 (т, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,25 (м, 2H).

НРМС (есі, позитивна)  $m/e$  377,91 (M+1)

Сполука 274



1-[2-(2-Диметиламіно-1-диметиламінометилетокси)-5-метилфеніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

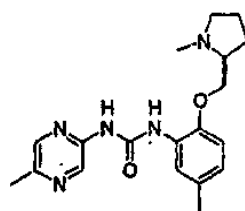
Стадії 1-2: Реакцію Міцунобу проводили використовуючи 1,3-біс-диметиламіно-пропан-2-ол і зняття захисту з аніліну проводили згідно з способом для Сполуки 253.

Стадія 3: Одержання сечовини проводили згідно з способом для Сполуки 266 використовуючи 2-(2-аміно-4-метил-фенокси)-N,N,N',N'-тетраметилпропан-1,3-діамін (4% вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,69 (ш с, 1H), 8,95 (ш с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 6,80 (дд, 2H), 4,19 (м, 1H), 4,09 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,65 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,45 (с, 6H), 2,38 (с, 6H), 2,35 (с, 3H).

НРМС (есі, позитивна)  $m/e$  386,92 (M+1)

Сполука 275



1-[5-Метил-2-(2-8-1-метилпіролідін-2-ілметокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

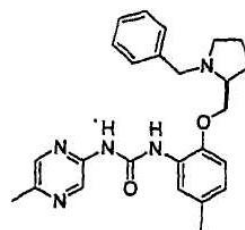
Стадії 1-2: Реакцію Міцунобу проводили використовуючи 1-метилпіролідін-2-ілметанол і зняття захисту з аніліну проводили згідно з способом для Сполуки 253.

Стадія 3: Одержання сечовини проводили згідно з способом для Сполуки 266 використовуючи 5-метил-2-(1-метилпіролідін-2-3-ілметокси)феніламін (12% вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  10,10 (с, 1H), 9,85 (ш с, 1H), 9,65 (ш с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,85 (д, 1H), 4,33 (ш с, 2H), 3,88 (м, 1H), 3,59 (м, 1H), 3,19 (м, 1H), 2,99 (д, 2H), 2,70-2,85 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,80-2,10 (м, 3H).

НРМС (есі, позитивна)  $m/e$  355,91 (M+1)

Сполука 276



1-[2-(2-3-1-Бензилпіролідін-2-ілметокси)-5-метилфеніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

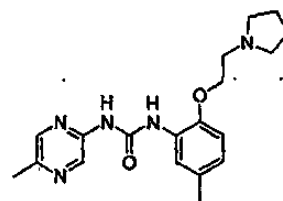
Стадії 1-2: Реакцію Міцунобу проводили використовуючи 1-бензилпіролідін-2-ілметанол і зняття захисту з аніліну проводили згідно з способом для Сполуки 253.

Стадія 3: Одержання сечовини проводили згідно з способом для Сполуки 266 використовуючи 5-метил-2-(1-бензилпіролідін-2-3-ілметокси)феніламін (3% вихід).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  9,95 (с, 1H), 9,90 (ш с, 1H), 9,59 (ш с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,25-7,50 (м, 6H), 6,96 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 4,75 (д, 2H), 4,33 (м, 4H), 4,10 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,80-2,10 (м, 3H), 1,10-1,30 (м, 2H).

НРМС (есі, позитивна)  $m/e$  432,31 (M+1)

Сполука 277



1-(5-Метилпіразин-2-іл)-3-[5-метил-2-(2-

115

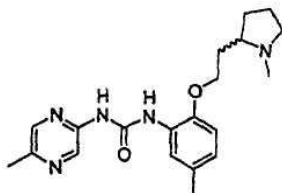
піролідин-1-ілетокси)феніл]сечовина

Одержували згідно з методикою для сполуки 266, використовуючи 2-піролідин-1-ілетанол. (28% вихід).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{d}_6$ -ДМСО)  $\delta$  10,01 (с, 1H), 9,85 (ш с, 1H), 9,72 (ш с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 4,40 (т, 2H), 3,62 (м, 4H), 3,21 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,00 (м, 2H), 1,88 (м, 2H).

НРМС (ЕСІ, Позитивна)  $m/e$  356,2 (M+1).

Сполука 278



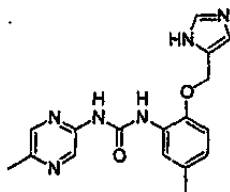
1-[5-Метил-2-[2-(1-метилпіролідин-2-іл)етокси]феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

Одержували згідно з методикою для сполуки 266, використовуючи 2-(1-метилпіролідин-2-іл)етанол. (32% вихід).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{d}_6$ -ДМСО)  $\delta$  10,01 (с, 1H), 9,85 (ш с, 1H), 9,72 (ш с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 4,20 (м, 3H), 3,00-4,00 (м, 11H), 2,80 (д, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,25 (с, 3H).

НРМС (ЕСІ, Позитивна)  $m/e$  370,2 (M+1).

Сполука 279

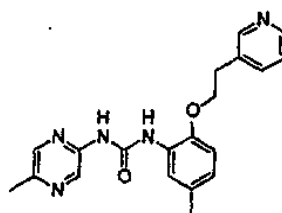


1-[2-(3H-Імідазол-4-ілметокси)-5-метилфеніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

Одержували згідно з методикою для сполуки 266, використовуючи (3H-імідазол-4-іл)метанол. (24% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{d}_6$ -ДМСО)  $\delta$  8,51 (ш с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,20-7,50 (м, 2H), 7,10 (д, 1H), 6,75 (д, 1H), 4,99 (с, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,25 (с, 3H).

НРМС (ЕСІ, Позитивна)  $m/e$  339,1 (M+1).

Сполука 280



1-(5-Метилпіразин-2-іл)-3-[5-метил-2-(2-піридин-3-ілетокси)феніл]сечовина

Одержували згідно з методикою для сполуки 266, використовуючи 2-піридин-3-ілетанол. (16% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,98 (ш с, 1H),

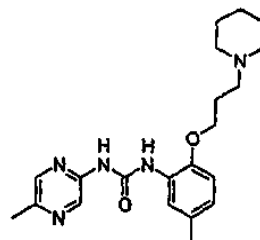
76977

116

8,65 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,35 (с, 2H), 8,20 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,19 (м, 1H), 6,82 (дд, 2H), 4,31 (т, 2H), 3,21 (т, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

НРМС (ЕСІ, Позитивна)  $m/e$  364,2 (M+1).

Сполука 281



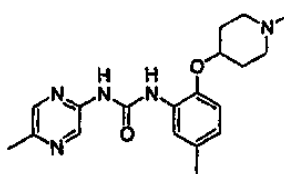
1-[5-Метил-2-(3-піперидин-1-

ілпропокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

Одержували згідно з методикою для сполуки 266, використовуючи 3-піперидин-1-ілпропан-1-ол. (33% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,21 (ш с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,25 (с, 2H), 8,15 (с, 1H), 6,80 (дд, 2H), 4,15 (т, 2H), 2,53 (т, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,45 (м, 4H), 2,39 (с, 3H), 2,10 (с, 2H), 1,61 (м, 4H), 1,45 (м, 2H).

НРМС (ЕСІ, Позитивна)  $m/e$  384,2 (M+1).

Сполука 282



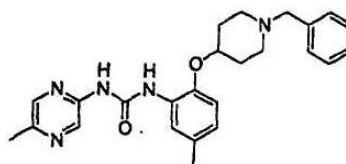
1-[5-Метил-2-(1-метилпіперидин-4-

ілокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

Одержували згідно з методикою для сполуки 266, використовуючи 1-метилпіперидин-4-ол. (4% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,22 (ш с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 6,81 (дд, 2H), 4,25 (м, 1H), 2,8 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,36 (с, 3H) 2H).

НРМС (ЕСІ, Позитивна)  $m/e$  355,9 (M+1).

Сполука 283



1-[2-(1-Бензилпіперидин-4-ілокси)-5-

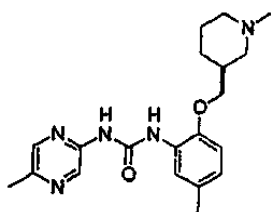
метилфеніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

Одержували згідно з методикою для сполуки 266, використовуючи 1-бензилпіперидин-4-ол. (1% вихід).

НРМС (ЕСІ, Позитивна)  $m/e$  432,0 (M+1).

Сполука 284

117



1-[5-Метил-2-(3-(S)-1-метилпіперидин-3-ілметокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

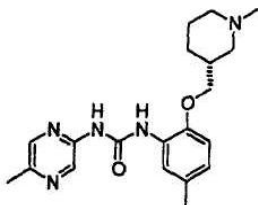
Стадія 1: (1-Метилпіперидин-3-(S)-іл)метанол. До перемішаного охолодженого розчину (S)-(+)-N-бос-нікопектинової кислоти (5,0ммоль) в тетрагідрофурани (10мл) по краплям додавали алюмогідрид літію (20мл, 20ммоль, 1М в тетрагідрофурани). Реакцію нагрівали із зворотнім холодильником протягом 12 годин і потім охолоджували до 0°C Реакцію гасили 1мл H<sub>2</sub>O, 1 мл 15% водного гідроксиду натрію, 3мл H<sub>2</sub>O. Реакцію фільтрували і залишок на фільтрі промивали тетрагідрофураном (3×50мл). Фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи прозоре в'язке масло.

Стадії 2-3: 5-Метил-2-(1-метилпіперидин-3-(S)-ілметокси)феніламін. Реакцію Міцунобу і зняття захисту з аніліну проводили згідно з методикою для сполуки 253.

Стадія 4: Одержували згідно з методикою для сполуки 266 (33% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,25 (ш с, 1H), 8,45 (ш с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,22 (с, 2H), 6,80 (д, 1H) 6,74 (д, 1H), 3,80 (м, 2H), 3,15 (ш д, 1H), 2,80 (ш д, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,30 (м, 1H) 2,00 (м, 6H), 1,00-1,25 (м, 2H).

НРМС (ЕСІ, Позитивна) m/e 370,0 (M+1).

Сполука 285



1-[5-Метил-2-(3-(R)-1-метилпіперидин-3-ілметокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

Стадії 1-3: 5-Метил-2-(1-метилпіперидин-3-(R)-ілметокси)феніламін одержували згідно з методикою для сполуки 284, використовуючи (R)-(+)-N-бос-нікопектинову кислоту.

Стадія 4: 5-Метилпіразин-2-карбонілазид (1,2ек.) розчиняли в безводному толуолі (0,1М концентрація) нагрівали при 90°C. Через 20 хвилин виділення N<sub>2</sub> завершувалось і реакційну суміш карамелевого кольору охолоджували до 60°C після чого додавали анілін одержаний вище як розчин в толуолі (1ек.). Після перемішування протягом 4 годин при 60°C, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури протягом ночі. Одержаний осад виділяли фільтруванням (49% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,25 (ш с, 1H), 8,45 (ш с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,22 (с, 2H), 6,80 (д, 1H), 6,74 (д, 1H), 3,80 (м, 2H), 3,15 (ш д, 1H), 2,80 (ш д, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,30 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,50-2,00 (м, 6H), 1,00-1,25 (м,

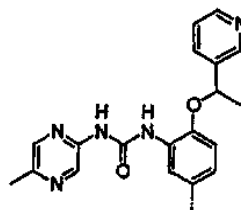
76977

2H).

НРМС (ЕСІ, Позитивна) m/e 370,0 (M+1).

Сполука 286

118



1-(5-Метилпіразин-2-іл)-3-[5-метил-2-(1-піридин-3-ілетокси)феніл]сечовина

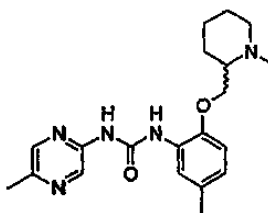
Стадія 1: 1-Піридин-3-іл-етанол. До перемішаного охолодженого (-78°C) розчину піридин-3-карбальдегіду (15ммоль) в тетрагідрофурани (40мл), додавали метилмагнійбромід (5мл, 15ммоль, 3М в діетиловому етері). Після перемішування протягом 2 годин, реакцію гасили насиченим водним хлоридом амонію (5мл). рН доводили до -5,0 водним карбонатом натрію і продукт екстрагували етилацетатом (3×100мл). Етилацетат промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (1×100мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) і фільтрували. Фільтрований матеріал концентрували при пониженому тиску одержуючи жовте масло.

Стадії 2-3: 5-Метил-2-(1-піридин-3-ілетокси)феніламін. Реакцію Міцунобу і зняття захисту з аніліну проводили згідно з методикою для сполуки 253.

Стадія 4: Одержання сечовини проводили згідно з методикою для сполуки 285. (17% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,49 (ш с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,52 (д, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,20 (т, 1H), 6,70 (д, 1H), 6,65 (д, 1H), 5,49 (к, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,75 (д, 3H).

НРМС (ЕСІ, Позитивна) t/e 363,8 (M+1).

Сполука 287



1-[5-Метил-2-(1-метилпіперидин-2-ілметокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

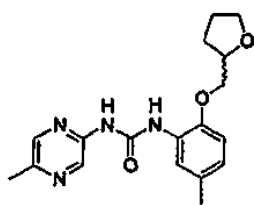
Стадії 1-2: 5-Метил-2-(1-метилпіперидин-2-ілметокси)феніламін. Реакцію Міцунобу і зняття захисту з аніліну проводили згідно з методикою для сполуки 253.

Стадія 3: Одержання сечовини проводили згідно з методикою для сполуки 285. (11% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,90 (ш с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 6,80 (с, 2H), 4,51 (м, 1H), 2,58-3,00 (м, 4H), 2,52 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 1,50-2,25 (м, 7H).

НРМС (ЕСІ, Позитивна) m/e 369,9 (M+1).

Сполука 288

119



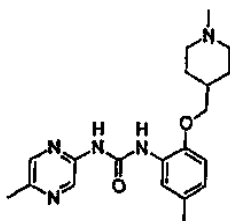
1-(5-Метилпіразин-2-іл)-3-[5-метил-2-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)феніл]сечовина

Стадії 1-2: 5-Метил-2-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)феніламін. Реакцію Міцунобу і зняття захисту з аніліну проводили згідно з методикою для сполуки 253.

Стадія 3: Одержання сечовини проводили згідно з методикою для сполуки 285. (12% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,25 (ш с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 6,8 (с, 2H), 4,42 (м, 1H), 3,80-4,10 (м, 4H), 2,52 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 1,20-2,20 (м, 4H).

НРМС (ЕСІ, Позитивна)  $m/e$  342,9 (M+1).

Сполука 289



1-[5-Метил-2-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

Стадія 1: (1-Метилпіперидин-4-іл)метанол. До перемішаного охолодженого розчину 1-метилпіперидин-4-карбоної кислоти (5,0ммоль) в тетрагідрофурани (10мл) по краплям додавали алюмогідрид літію (20мл, 20ммоль, 1М в тетрагідрофурани). Реакцію перемішували протягом 4 годин, гасили 1мл  $\text{H}_2\text{O}$ , 1мл 15% водного гідроксиду натрію і 3мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Реакцію фільтрували і промивали тетрагідрофураном (3x50мл). Фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи прозоре в'язке масло.

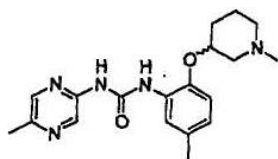
Стадії 2-3: 5-Метил-2-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)феніламін. Реакцію Міцунобу і зняття захисту з аніліну проводили згідно з методикою для сполуки 253.

Стадія 4: Одержання сечовини проводили згідно з методикою для сполуки 285 (54% вихід).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,18 (ш с, 1H), 8,62 (ш с, 1H), 8,38 (ш с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 6,82 (д, 1H), 6,78 (д, 1H), 3,85 (д, 2H), 2,90 (ш д, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,35 (м, 6H), 1,50-2,10 (м, 7H).

НРМС (ЕСІ, Позитивна)  $m/e$  369,2 (M4 1).

Сполука 290



1-[5-Метил-2-(1-метилпіперидин-3-

76977

120

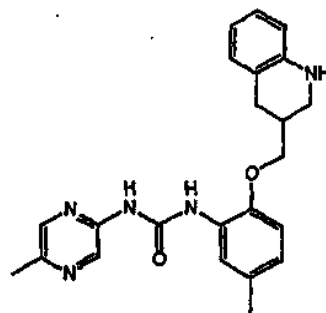
ілокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

Стадії 1-2: 5-Метил-2-(1-метилпіперидин-3-ілокси)феніламін. Реакцію Міцунобу і зняття захисту з аніліну проводили згідно з методикою для сполуки 253.

Стадія 3: Одержання сечовини проводили згідно з методикою для сполуки 285 (3% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,75 (ш с, 1H), 8,59 (ш с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,90 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 4,40 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,39 (с, 6H), 1,60-2,80 (м, 8H).

НРМС (ЕСІ, Позитивна)  $m/e$  356,1 (M+1).

Сполука 291



1-(5-Метилпіразин-2-іл)-3-[5-метил-2-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-3-ілметокси)феніл]сечовина

Стадія 1: Хінолін-3-карбоної кислоти метиловий естер. До перемішаного розчину хінолін-3-карбоної кислоти (346мг, 2ммоль) в 4:1 ТГФ:MeOH (6мл) при 0°C порціями додавали TMS-діазометан (2М в гексані) до постійного жовтого кольору діазометану. Реакцію концентрували одержуючи метиловий естер як жовто-коричневу тверду речовину (244мг, 65%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,44 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,84 (дд, 1H), 7,62 (дд, 1H), 4,02 (с, 3H).

Стадія 2: 1,2,3,4-Тетрагідрохінолін-3-карбоної кислоти метиловий естер і 1-Етил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-3-карбоної кислоти метиловий естер. До розчину, що перемішується, хінолін-3-карбоної кислоти метилового естеру (244мг, 1,3ммоль) в льодяній оцтовій кислоті (13мл) при кімнатній температурі порціями додавали  $\text{NaBH}_4$  (345мг, 9,1ммоль) (інтенсивна реакція). Після завершення додавання реакційна суміш ставала темно-жовтою. Після перемішування протягом 3 годин колір змінювався на блідо-жовтий. Реакційну суміш виливали в 50мл  $\text{H}_2\text{O}$  і 50мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і швидко перемішували протягом 15хв. Шари розділяли і органічні розчини концентрували до жовтого масла. ТШХ в 15/85 EtOAc/гексан показала повне використання вихідних матеріалів і дві нові плями з низьким  $R_f$ . Сполуки хроматографували використовуючи колонку Biotage 12M (завантажували з  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) і елюювали 15/85 EtOAc/гексан. Пляма з вищим  $R_f$  відповідає N-етилпохідне:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,08 (дд, 1H), 6,99 (д, 1H), 6,60 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,42 (м, 3H), 3,27 (м, 1H), 2,98 (м, 3H), 1,14 (т, 3H) N-H похідне:  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,98 (м,

2H), 6,62 (дд, 1H), 6,47 (д, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,52 (м, 1H), 3,34 (м, 1H), 3,00 (м, 2H), 2,90 (м, 1H)

Стадія 3: (1,2,3,4-Тетрагідрохінолін-3-іл)метанол. До розчину, що перемішується, 1,2,3,4-Тетрагідрохінолін-3-карбонової кислоти метилового естеру (93мг, 0,49ммоль) в 1,5мл Et<sub>2</sub>O при 0°C в атмосфері азоту по краплям додавали LiAlH<sub>4</sub> (1М в Et<sub>2</sub>O), спостерігалось виділення газу і утворення білого осаду. Через 30хв, реакцію обережно гасили 15% NaOH (3мл) і додавали 3мл Et<sub>2</sub>O і суміш швидко перемішували при КТ протягом 15хв. Шари розділяли і водний шар екстрагували (1×10мл) Et<sub>2</sub>O. Органічні розчини об'єднували, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували до спирту (64мг, 80%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,97 (м, 2H), 6,62 (дд, 1H), 6,47 (д, 1H), 3,66 (м, 1H), 3,58 (м, 1H), 3,40 (м, 1H), 3,08 (м, 1H), 2,82 (м, 1H), 2,53 (м, 1H), 2,18 (м, 1H).

Стадія 4: [5-Метил-2-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-3-ілметокси)феніл]карбамінової кислоти трет-бутиловий естер. До розчину, що перемішується, 2-N-Вос-аміно-4-метилфенолу (88мг, 0,39ммоль), (1,2,3,4-Тетрагідрохінолін-3-іл)метанолу (64мг, 0,39ммоль) і трифенілфосфіну (103мг, 0,39ммоль) в 850мкл ТГФ при 0°C в атмосфері азоту додавали розчин DIAD (77мкл, 0,39ммоль) в 850мкл ТГФ. Реакцію залишали нагріватись до КТ протягом ночі, концентрували і безпосередньо переносили на колонку Biotage 12M з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і елюювали 96/4 гексан/EtOAc. Продукт виділяли як жовте масло (129мг, 89%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (ш с, 1H), 7,06 (ш с, 1H), 6,99 (м, 2H), 6,81 (м, 1H), 6,73 (с, 2H), 6,65 (дд, 1H), 6,51 (д, 1H), 3,96 (м, 2H), 3,37 (дод, 2H), 2,79 (ддд, 2H), 2,56 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 1,54 (с, 9H).

Стадія 5: 3-(2-трет-Бутоксикарбоніламіно-4-метил-феноксиметил)-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти бензиловий естер. До розчину, що перемішується, [5-Метил-2-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-3-ілметокси)феніл]карбамінової кислоти трет-бутилового естеру в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5мл) при 0°C в атмосфері азоту додавали DIEA (61мкл, 0,35ммоль) після чого бензилхлорформіат (50мкл, 0,35ммоль) і DMAP (4мг, 0,035ммоль). Через 24 години, реакцію розводили 30мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і промивали (2×30 л) 2N HCl і (2×30мл) насиченим NaHCO<sub>3</sub>. Органічні розчини сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували до коричневого масла, яке було сумішшю продукту і вихідного матеріалу.

Стадія 6: 3-(2-Аміно-4-метил-феноксиметил)-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти бензиловий естер. Розчин неочищеного 3-(2-трет-Бутоксикарбоніламіно-4-метилфеноксиметил)-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти бензилового естеру (неочищений, 0,35ммоль) в 4N HCl в діоксані (2мл) при кімнатній температурі перемішували висушуваний колбі протягом ночі. Суспензію концентрували за допомогою роторного випаровувача, розводили до 30мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і збовтували з 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30мл). Органічні розчини виділяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували до коричневого масла, що відповідало неочищеному аніліну, який використовували без подальшого очищення в реакції одержання сечовини.

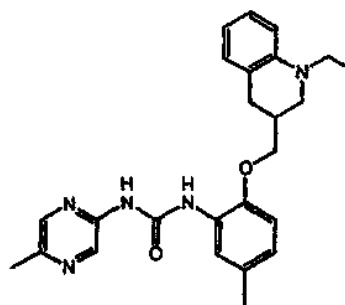
Стадія 7: 3-[4-Метил-2-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]феноксиметил]-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-

карбонової кислоти бензиловий естер. 0,5М розчин азида 5-метилпіразин-2-карбонової кислоти (204мкл) розводили толуолом (408мкл) в реакційній колбі з перегородкою в атмосфері азоту і перемішуванні, опускали в 90°C масляну баню. Після приблизно 20 хвилин виділення азоту завершувалось і реакцію залишали охолоджуватись до КТ і обробляли розчином неочищеного 3-(2-Аміно-4-метилфеноксиметил)-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти бензилового естеру (кіл. 0,101ммоль) в толуолі (620мкл). Суміш перемішували при 65°C протягом 2 годин. Реакцію охолоджували до КТ протягом ночі і утворювався осад. Осад відфільтровували з толуолу і він був сумішшю Cbz-захищеного і незахищеного продукту.

Стадія 8: 1-(5-Метилпіразин-2-іл)-3-[5-метил-2-(1,2,3,4-тетрагідрохінолін-3-ілметокси)феніл]сечовина. Перемішувану суспензію неочищеного 3-[4-Метил-2-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]феноксиметил]-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти бензилового естеру (6,6мг, 12мкмоль) нагрівали в 5мл EtOAc у фені до розчинення. Прозорий розчин охолоджували до КТ і обробляли триетиламіном (3,4мкл, 24мкмоль) після чого додавали каталізатор Перлмана (20% гідроксид паладію на вугіллі, 9мг). Суміш пропускали через три цикли вакуум/очистка з воднем і потім витримували при 1 атмосфері водню протягом 1 години. Реакцію фільтрували крізь GF/F фільтрувальний папір з EtOAc і концентрували до білої твердої речовини, яка відповідала бажаному продукту (4,7мг, 100%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ 8,23 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,04 (т, 1H), 6,97 (д, 1H), 6,81 (м, 2H), 6,67 (т, 1H), 6,58 (д, 1H), 4,04 (м, 2H), 3,57 (д, 1H), 3,26 (т, 1H), 2,92 (ддд, 2H), 2,64 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,31 (с, 3H).

HRMS (хіат, Позитивна) m/e 404,2 (M+1).

Сполука 292



1-[2-(1-Етил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-3-ілметокси)-5-метилфеніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

Стадія 1: (1-Етил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-3-іл)метанол. До розчину, що перемішується, 1-Етил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-3-карбонової кислоти метилового естеру (123мг, 0,56ммоль) в 1,5мл Et<sub>2</sub>O при 0°C в атмосфері азоту по краплям додавали LАN (1М в Et<sub>2</sub>O) і спостерігалось виділення газу і утворення білого осаду. Через 30хв, ТШХ в 3/7 EtOAc/гексан показала повне вичерпання вихідного матеріалу і появу чистої плями з нижчим R<sub>f</sub>. Реакцію обережно гасили 15% NaOH (3мл) і додавали 3мл Et<sub>2</sub>O і суміш швидко перемішували при

КТ протягом 15хв. Шари розділяли і водний шар екстрагували 1×10мл Et<sub>2</sub>O. Органічні розчини об'єднували, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували до прозорого масла, що відповідало бажаному спирту (105мг, 95%).

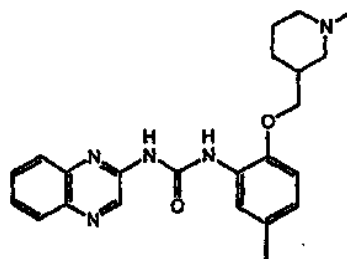
Стадія 2: [2-(1-Етил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-3-ілметокси)-5-метилфеніл]-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер. До розчину, що перемішується, (1-Етил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-3-іл)метанолу (105мг, 0,55ммоль, одержали на стадії 2, сполуки 126хх), 2-N-Вос-аміно-4-метилфенолу (123мг, 0,55ммоль) і трифенілфосфіну (144мг, 0,55ммоль) в 850мкл ТГФ при 0°C в атмосфері азоту додавали розчин DIAD (108мкл, 0,55ммоль) в 850мкл ТГФ. Реакцію залишали нагріватись до КТ протягом ночі, концентрували і безпосередньо переносили на колонку Biotage 12M з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і елюювали 96/4 гексан/EtOAc одержуючи бажаний алкілований фенол як білу піну (40мг, 18%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (ш с, 1H), 7,08 (дд, 1H, 7,02 (м, 1H), 6,99 (д, 1H), 6,75 (с, 2H), 6,62 (д, 1H), 6,59 (дд, 1H, 3,98 (м, 2H), 3,39 (м, 4H), 3,20 (м, 1H), 2,79 (ддд, 2H), 2,58 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 1,56 (с, 9H), 1,16 (т, 3H).

Стадія 3: 2-(1-Етил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-3-ілметокси)-5-метилфеніламін. Розчин [2-(1-Етил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-3-ілметокси)-5-метилфеніл]карбамінової кислоти трет-бутиловий естер (40мг, 0,1ммоль) перемішували в 4N HCl в діоксані (2мл) при кімнатній температурі у висушуваний колбі протягом ночі. Суспензію концентрували за допомогою роторного випаровувача, розводили до 30мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і збовтували з 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30мл). Органічні розчини виділяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували до коричневого масла, яке використовували без подальшого очищення в наступній реакції.

Стадія 4: 1-[2-(1-Етил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-3-ілметокси)-5-метилфеніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина. 0,5М розчин ацилазиду (182мкл) розводили 364мкл толуолу в реакційній колбі з перегородкою в атмосфері азоту і перемішуванні опускали в 90°C масляну баню. Через приблизно 20 хвилин виділення N<sub>2</sub> завершувалось і реакцію залишали охолоджуватись до КТ і обробляли розчином 2-(1-етил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-3-ілметокси)-5-метилфеніламіну (27мг, 0,91ммоль) в 550мкл толуолу. Суміш перемішували при 65°C протягом 2 годин. Реакцію охолоджували до КТ протягом ночі і утворювався осад. Осад відфільтровували з толуолу і бажану сечовину виділяли як жовто-коричневу тверду речовину (7мг, 18%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,34 (ш с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,11 (ш с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,12 (т, 1H), 6,97 (д, 1H), 6,80 (м, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,61 (т, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,52 (м, 2H), 3,32 (т, 1H), 3,17 (м, 1H), 2,91 (ддд, 2H), 2,69 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,04 (т, 3H).

НРМС (хіат, Позитивна) m/e 431,9 (M+1).

Сполука 293



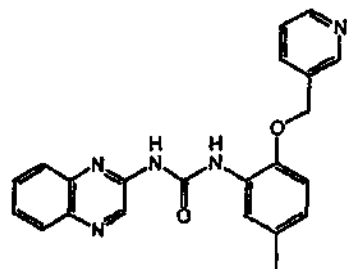
1-[5-Метил-2-(1-метилпіперидин-3-ілметокси)феніл]-3-хіноксалін-2-іл сечовина

Стадія 1: Хіноксалін-2-карбонілазид. Перемішуваний розчин хіноксалін-2-карбонілової кислоти (348мг, 2ммоль) в ТГФ (6мл) при КТ в атмосфері азоту обробляли діізопропілетиламіном (365мкл, 2,1ммоль) після чого дифенілфосфорилазидом (410мкл, 1,9ммоль). Після перемішування протягом ночі реакцію розводили 60мл Et<sub>2</sub>O і промивали 2×60мл нас. NaCl. Це було нерозчинне коричневе масло, яке декантували з з водного шару і яке було забруднено дифенілфосфатом. Органічні розчини сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували до жовто-коричневої твердої речовини, яка відповідала ацилазиду (350мг, 92%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,58 (с, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,21 (д, 1H), 7,94 (м, 2H).

Стадія 2: 1-[5-Метил-2-(1-метилпіперидин-3-ілметокси)феніл]-3-хіноксалін-2-ілсечовина. Розчин хіноксалін-2-карбонілазиду (66мг, 0,33ммоль) в толуолі (1,7мл) перемішували в атмосфері азоту і опускали в 90°C баню. Через 20хв реакцію охолоджували до 65°C і додавали твердий 5-метил-2-(1-метил піперидин-3-ілметокси)феніламін (70мг, 0,3ммоль). Реакцію перемішували при 65°C протягом 4 годин і потім залишали охолоджуватись до КТ протягом ночі. Одержаний осад збирали фільтруванням і промивали толуолом (62мг, 51%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,58 (ш с, 1H), 9,27 (ш с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,76 (т, 1H), 6,86 (м, 2H), 4,03 (м, 2H), 2,91 (д, 1H), 2,61 (д, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,25 (м, 1H), 2,09 (с, 1H), 1,81 (м, 3H), 1,57 (м, 2H), 1,05 (м, 1H).

НРМС (хіат, Позитивна) m/e 405,9 (M+1).

Сполука 294



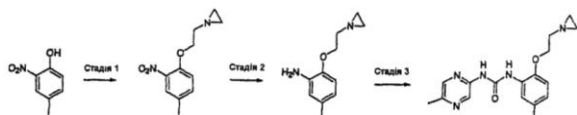
1-[5-Метил-2-(піридин-3-ілметокси)феніл]-3-хіноксалін-2-іл сечовина

Стадія 1: 1-[5-Метил-2-(піридин-3-ілметокси)феніл]-3-хіноксалін-2-ілсечовина. Перемішуваний розчин хіноксалін-2-карбонілазиду (92мг, 0,46ммоль, одержали як описано вище) в 1,5мл толуолу в атмосфері азоту опускали в 90°C баню. Через 20хв реакцію охолоджували до 65°C і обробляли твердим 5-метил-2-(піридин-3-

125

ілметокси)феніламіном (90мг, 0,42ммоль). Реакцію перемішували при 65°C протягом 4 годин і потім залишали охолоджуватись до КТ протягом ночі. Одержаний осад збирали фільтруванням. Неочищений продукт хроматографували на колонці Biotage 12M з 2/3 EtOAc/гексан одержуючи чисту сечовину як жовто-коричневу тверду речовину (20мг, 12%), <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,99 (ш с, 1H), 9,64 (ш с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,55 (т, 1H), 7,42 (т, 1H), 7,17 (д, 1H), 7,12 (м, 1H), 6,93 (м, 2H), 5,26 (с, 2H), 2,41 (с, 3H).

HPMC (хіат, Позитивна) m/e 385,9 (M+1).  
Сполука 295



#### Стадія 1 Реакція Міцунобо

1-[2-(4-Метил-2-нітрофенокси)етил]азиридин.

Розчин 2-нітро-4-метилфенолу (505мг, 3,3ммоль, 1,1ек.) і 2-азиридин-1-ілетанолу (3,0ммоль, 1ек.) в 10мл ТГФ перемішували при 0°C. Додавали трифенілфосфін (0,87г, 3,30ммоль, 1,1ек.) і діізопропілазодикарбоксилат (0,67г, 3,30ммоль, 1,1ек.) і розчин залишали нагріватись. Через 18г, реакційну суміш розводили 100мл EtOAc і промивали водою (3×20мл). Органічні фази знову промивали 1N HCl (3×20мл). Водний шар підлговували 3N NaOH до pH>12 і екстрагували EtOAc, (3×50мл) одержуючи неочищений продукт. Кінцевий продукт очищали за допомогою флеш хроматографії використовуючи в якості елюенту 5-10% MeOH в дихлорметані. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,66 (с, 1H), 7,32 (д, J=8,61Гц, 1H), 7,01 (д, J=8,61Гц, 1H), 4,26 (т, J=5,09Гц, 2H), 2,67 (т, J=5,48Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,79 (м, 2H), 1,34 (м, 2H).

#### Стадія 2 Нітровідновлення

2-(2-Азиридин-1-іл-етокси)-5-метилфеніламін.

Розчин 3-нітро-4-алкокситолуолу (1,0ммоль) в 20мл EtOH гідрували при 2атм з 300мг 10% Pd на вугіллі протягом 30 хвилин. Каталізатор видаляли фільтруванням через скляний фільтр і фільтрат концентрували одержуючи бажаний продукт, який безпосередньо використовували без подальшої очистки.

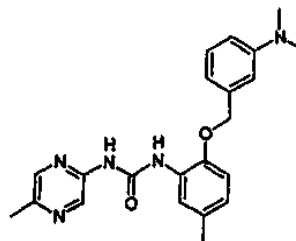
#### Стадія 3 Одержання сечовини

1-[2-(2-Азиридин-1-ілетокси)-5-метилфеніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина. Розчин 5-метилпіразин-2-карбонілазиду (196мг, 1,2ммоль, 1,2ек.) в 20мл безводного толуолу нагрівали при 90 °C. Через 20 хвилин виділення N<sub>2</sub> завершувалось і реакційну суміш охолоджували до 60°C після чого додавали анілін (1,0ммоль, 1ек.), як розчин в 2мл толуолу. Після перемішування протягом 4г при 60°C реакційну суміш розділяли між 50мл EtOAc і нас. NaHCO<sub>3</sub>. Органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш хроматографії, використовуючи в якості елюенту 5% MeOH в дихлорметані. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 10,80 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 6,82 (м, 2H), 4,2 (м, 2H), 2,7 (м, 2H),

76977

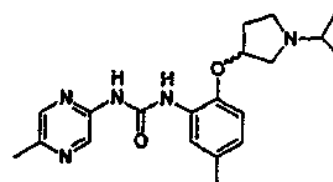
126

2,5 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,89 (с, 2H), 1,30 (м, 2H).  
МС ХІАТ-поз., m/e 328,0 (M+1)  
Сполука 296



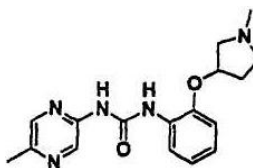
1-[2-(3-Диметиламіно-бензилокси)-5-метилфеніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина  
Одержували з (3-диметиламінофеніл)метанолу, як описано вище для сполуки 295. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,69 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,26 (м, 1H), 6,87 (м, 6H), 5,01 (с, 2H), 2,93 (с, 6H), 2,35 (с, 6H).

МС ХІАТ-поз., m/e 391,9 (M+1)  
Сполука 297



1-[2-(1-Ізопропілпіролідин-3-ілокси)-5-метилфеніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина  
Одержували з 3-гідрокси-1-ізопропілпіролідин, як описано вище для сполуки 295. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 10,08 (с, 2H), 8,65 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 6,81 (д, J=7,83Гц, 1H), 6,74 (д, J=8,61Гц, 1H), 4,85 (с, 1H), 2,91 (м, 1H), 2,75 (м, 2H), 2,48 (м, 1H), 2,4 (с, 3H), 2,36 (м, 1H), 2,27 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,85 (м, 1H), 1,01 (м, 6H).

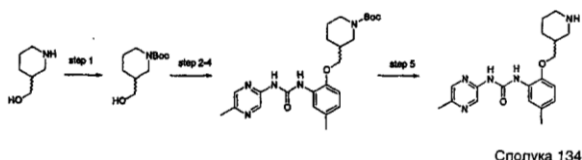
МС ХІАТ-поз., m/e 369,9 (M+1)  
Сполука 298



1-[5-Метил-2-(1-метил піролідин-3-ілметокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина.  
Одержували з (1-метилпіролідин-3-іл)метанолу як описано вище для сполуки 295. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 10,13 (с, 2H), 8,67 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,81 (д, J=8,61Гц, 1H), 6,75 (д, J=7,83Гц, 1H), 4,88 (с, 1H), 2,75 (м, 4H), 2,5 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,3 (с, 3H), 2,24 (с, 3H).

МС ХІАТ-поз., m/e 341,9 (M+1)  
Сполука 299

127



Сполука 134

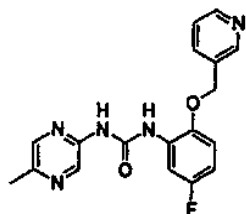
Стадія 1: 3-Гідроксиметилпіперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер. До розчину, що перемішується, 3-гідроксиметилпіперидину (403мг, 3,5ммоль, 1ек.) в 20мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і 5мл нас.  $\text{NaHCO}_3$  при  $0^\circ\text{C}$  декількома порціями додавали ди-трет-бутилдикарбонат (803мг, 3,68ммоль, 1,05ек.). Після перемішування при  $0^\circ\text{C}$  протягом 2г, розчин розводили 10мл води і екстрагували  $2 \times 20\text{мл}$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Об'єднані екстракти промивали водою, потім насиченим водним розчином хлориду натрію і сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували одержуючи Вос захищений амін, який використовували на наступній стадії.

Стадії 2-4: 3-{4-Метил-2-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]феноксиметил}піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер одержували з 3-гідроксиметилпіперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру, як описано вище для сполуки 295. Його очищали за допомогою флеш хроматографії використовуючи в якості елюенту 5%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Стадія 5: 1-[5-Метил-2-(піперидин-3-ілметокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина. Видалення Вос групи здійснювали шляхом обробки  $0^\circ\text{C}$  розчину захищеного похідного (180мг, 0,395ммоль) в 15мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2мл  $\text{TFA}$ . Після перемішування протягом 18г при кімнатній температурі, реакцію концентрували у вакуумі і залишок переносили в 20мл  $\text{EtOAc}$  і промивали 10мл  $\text{NaHCO}_3$ . Водну фазу екстрагували  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 30\text{мл}$ ) і об'єднані екстракти промивали 20мл насиченого водного розчину хлориду натрію, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували одержуючи 128мг (91%) бажаного аміну.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{d}_6$ - $\text{DMF}$ ):  $\delta$  10,16 (с, 1H), 10,09 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 6,8 (д,  $J=7,8\text{Гц}$ , 1H), 6,69 (д,  $J=8,6\text{Гц}$ , 1H), 3,77 (с, 2H), 3,09 (м, 1H), 2,82 (м, 1H), 2,34 (м, 2H), 2,3 (с, 3H), 2,27 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 1,92 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,53 (м, 1H), 1,37 (м, 1H), 1,11 (м, 1H).

МС ХІАТ-поз.,  $m/e$  356,0 ( $M+1$ )

Сполука 300



1-[5-Фтор-2-(піридин-3-ілметокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

Стадія 1: 3-(4-Фтор-2-нітрофеноксиметил)піридин. До перемішаного охолодженого (приблизно  $0^\circ\text{C}$ ) розчину 1,4-дифтор-2-нітробензолу (3,0ммоль) і 3-

76977

128

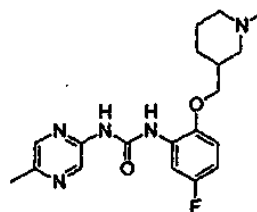
піридилкарбінолу (3,1ммоль) в тетрагідрофурані (8мл) додавали біс(триметилсиліл)амід літію (3,2ммоль; 3,2мл 1,0М розчину в тетрагідрофурані). Після перемішування протягом 12 годин, реакцію розводили 30мл етилацетату і промивали 30мл 10% водного карбонату натрію ( $2 \times 30\text{мл}$ ), насиченим водним розчином хлориду натрію ( $1 \times 30\text{мл}$ ), потім сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і фільтрували. Фільтрований розчин концентрували при пониженому тиску одержуючи бажаний неочищений продукт.

Стадія 2: 5-Фтор-2-(піридин-3-ілметокси)феніламін. До перемішаного охолодженого (приблизно  $0^\circ\text{C}$ ) розчину 4-фтор-2-нітрофеноксиметилпіридину (1,0ммоль) в метанолі (2мл) і насиченого водного хлориду амонію (1мл) додавали цинковий пил (2,0ммоль). Після перемішування протягом 12 годин, реакцію розводили 30мл етилацетату і промивали 30мл 10% водного карбонату натрію ( $2 \times 30\text{мл}$ ), насиченим водним розчином хлориду натрію ( $1 \times 30\text{мл}$ ), потім сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і фільтрували. Фільтрований розчин концентрували при пониженому тиску одержуючи бажаний неочищений продукт.

Стадія 3: Сечовину одержували згідно з способом для сполуки 295 (23% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,62 (ш с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,75 (д, 1H), 8,43 (ш с, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,43 (м, 1H), 6,95 (м, 2H), 6,68 (м, 1H), 5,15 (с, 2H), 2,43 (с, 3H).

НРМС ( $\text{ESI}$ , Позитивна)  $m/e$  354,10 ( $M+1$ ).

Сполука 301



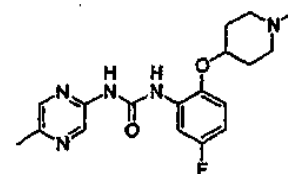
1-[5-Фтор-2-(1-метилпіперидин-3-ілметокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

Стадії 1-2: Згідно з методикою для сполуки 300, використовуючи 1,4-дифтор-2-нітробензол і 1-метил-3-гідроксиметилпіперидин.

Стадія 3: Сечовину одержували згідно з методикою для сполуки 285 (62% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,22 (м, 3H), 7,21 (м, 2H), 6,78 (м, 2H), 3,85 (м, 2H), 3,21 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 1,50-2,30 (м, 8H).

НРМС ( $\text{ESI}$ , Позитивна)  $m/e$  374,21 ( $M+1$ )

Сполука 302



1-[5-Фтор-2-(1-метилпіперидин-4-ілокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

Стадії 1-2: Згідно з методикою для сполуки

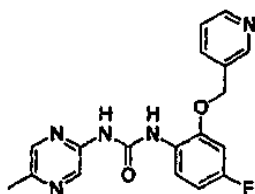


300, використовуючи 1,4-дифтор-2-нітробензол і 1-метил-4-гідроксипіперидин.

Стадія 3: Сечовину одержували згідно з методикою для сполуки 295 (78% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,49 (ш с, 1H), 8,89 (ш с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,10 (с, 1H), 6,80 (м, 1H), 6,70 (м, 1H), 4,25 (с, 1H), 2,90 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 1,80-2,30 (м, 6H).

НРМС (ЕСІ, Позитивна)  $m/e$  359,91 (M+1)

Сполука 303



1-[4-Фтор-2-(піридин-3-ілметокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

Стадія 1: 3-(5-Фтор-2-нітрофеноксиметил)піридин. До перемішаного охолодженого (приблизно 0°C) розчину 2-нітро-5-фторфенолу (2,0ммоль), трифенілфосфіну (2,0ммоль) і 3-гідроксиметилпіридину (2,0ммоль) в сухому тетрагідрофурані (5мл) додавали діізопропілазодикарбоксилат (2,0ммоль в 1мл тетрагідрофурану). Після перемішування протягом 12 годин, реакцію розводили 30мл етилацетату і промивали 30мл 10% водного карбонату натрію (2×30мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (1×30мл), потім сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і фільтрували. Фільтрований розчин концентрували при пониженому тиску одержуючи бажаний неочищений продукт.

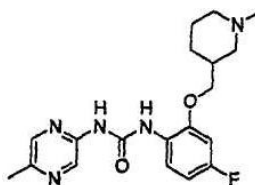
Стадія 2: 4-Фтор-2-(піридин-3-ілметокси)феніламін. Нітровідновлення проводили згідно з методикою для сполуки 300.

Стадія 3: Сечовину одержували згідно з методикою для сполуки 295 (60% вихід).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,41 (ш с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,75 (д, 1H), 8,40 (т, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,43 (т, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,80 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 2,43 (с, 3H).

НРМС (ЕСІ, Позитивна)  $m/e$  354,21 (M+1)

Сполука 304



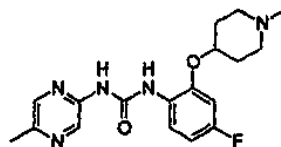
1-[4-Фтор-2-(1-метилпіперидин-3-ілметокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

Одержували згідно з методиками для сполуки 303, використовуючи 2-нітро-5-фторфенол і 1-метил-3-гідроксиметилпіперидин.

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,50 (ш с, 1H), 8,19 (м, 2H), 6,65 (м, 2H), 3,85 (м, 2H), 3,60 (с, 3H), 2,80-3,20 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 1,60-2,10 (м, 5H).

НРМС (ЕСІ, Позитивна)  $m/e$  373,95 (M+1)

Сполука 305

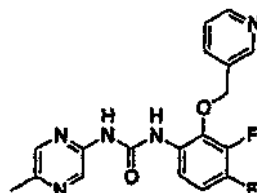


1-[4-Фтор-2-(1-метилпіперидин-4-ілокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

Одержували згідно з методиками для сполуки 303, використовуючи 2-нітро-5-фторфенол і 1-метил-4-гідроксипіперидин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,35 (ш с, 1H), 9,49 (с, 1H), 8,35 (м, 2H), 8,05 (с, 1H), 6,65 (м, 2H), 4,35 (м, 1H), 2,90 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 1,80-2,30 (м, 6H).

НРМС (ЕСІ, Позитивна)  $m/e$  359,93 (M+1)

Сполука 306



1-[3,4-Дифтор-2-(піридин-3-ілметокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

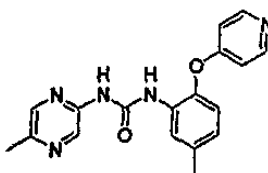
Стадія 1: 3-(2,3-Дифтор-6-нітрофеноксиметил)піридин. До перемішаного охолодженого (приблизно 0°C) розчину 2,3-дифтор-6-нітрофенолу (2,0ммоль), трифенілфосфіну (2,0ммоль) і 3-гідроксиметилпіридину (2,0ммоль) в сухому тетрагідрофурані (5мл) додавали діізопропілазодикарбоксилат (2,0ммоль в 1мл тетрагідрофурану). Після перемішування протягом 12 годин, реакцію розводили 30мл етилацетату і промивали 30мл 10% водного карбонату натрію (2×30мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (1×30мл), потім сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і фільтрували. Фільтрований розчин концентрували при пониженому тиску одержуючи бажаний неочищений продукт.

Стадія 2: 3,4-Дифтор-2-(піридин-3-ілметокси)феніламін. Нітровідновлення проводили згідно з методикою для сполуки 300.

Стадія 3: Сечовину одержували згідно з методикою для сполуки 295 (20% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,49 (ш с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,10 (м, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,35 (т, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,98 (м, 1H), 5,25 (с, 2H), 2,52 (с, 3H).

НРМС (ЕСІ, Позитивна)  $m/e$  372,10 (M+1)

Сполука 307

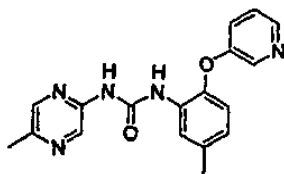


1-(5-Метилпіразин-2-іл)-3-[5-метил-2-(піридин-4-ілокси)феніл]сечовина

Стадія 1: 5-Метил-2-(піридин-4-ілокси)феніламін. До розчину, що перемішується, 2-аміно-4-метилфенолу (616мг; 5,0ммоль) і 4-хлорпіридину (625мг; 5,5ммоль) в диметилсульфоксиді (5мл) додавали гідроксид натрію (600мг; 15,0ммоль, в 1мл води). Реакцію нагрівали при 100°C і перемішували протягом 12 годин. Реакцію охолоджували до кімнатної температури, розводили 50мл етилацетату і промивали водним 10% карбонатом натрію (1×50мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл), потім сушили (MgSO<sub>4</sub>) і фільтрували. Неочищений продукт очищали використовуючи картридж Biotage 40M і використовуючи в якості елюенту метиленхлорид:метанол:аміак (90:8:2) одержуючи світло-жовте масло (10% вихід).

Стадія 2: Сечовину одержували згідно з методикою для сполуки 295 (36% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,41 (ш с, 1H), 8,52 (м, 3H), 8,33 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 6,80-7,00 (м, 4H), 2,49 (с, 3H), 2,45 (с, 3H).

HPMC (ECI, Позитивна) m/e 335,91 (M+1)  
Сполука 308



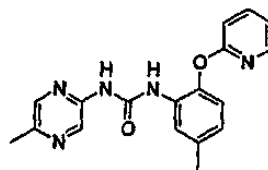
1-(5-Метилпіразин-2-іл)-3-[5-метил-2-(піридин-3-ілокси)феніл]сечовина

Стадія 1: 3-(4-Метил-2-нітрофенокси)піридин. До розчину, що перемішується, 1-хлор-4-метил-2-нітробензолу (686мг; 4,0ммоль) і піридин-3-олу (418мг; 4,40ммоль) в диметилформаміді (5мл) додавали карбонат калію (1,22г, 8,80ммоль). Реакцію нагрівали при 50°C і перемішували протягом 12 годин. Реакцію охолоджували до кімнатної температури, розводили 50мл етилацетату і промивали водним 10% карбонатом натрію (1×50мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл), потім сушили (MgSO<sub>4</sub>) і фільтрували. Неочищений продукт очищали використовуючи картридж Biotage 40M і використовуючи в якості елюенту гексани і етилацетат (1:1) одержуючи світло-жовте масло (27% вихід).

Стадія 2: 5-Метил-2-(піридин-3-ілокси)феніламін. До перемішаного охолодженого (приблизно 0°C) розчину 3-(4-Метил-2-нітрофенокси)піридину (1,0ммоль) в метанолі (2мл) і насиченому водному хлориді амонію (1мл) додавали цинковий пил (2,0ммоль). Після перемішування протягом 12 годин, реакцію розводили 30мл етилацетату і промивали 30мл 10% водного карбонату натрію (2×30мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (1×30мл), потім сушили (MgSO<sub>4</sub>) і фільтрували. Фільтрований розчин концентрували при пониженому тиску одержуючи коричневе масло (95% вихід).

Стадія 3: Сечовину одержували згідно з методикою для сполуки 295 (45% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,49 (ш с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,05 (ш с, 1H),

7,21 (м, 2H), 6,92 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,45 (с, 3H).  
HPMC (ECI, Позитивна) m/e 335,91 (M+1)  
Сполука 309



1-(5-Метилпіразин-2-іл)-3-[5-метил-2-(піридин-2-ілокси)феніл]сечовина

Стадія 1: 2-(4-Метил-2-нітрофенокси)піридин. До розчину, що перемішується, 1-хлор-4-метил-2-нітробензолу (686мг; 4,0ммоль) і піридин-2-олу (418мг; 4,40ммоль) в диметилформаміді (5мл) додавали карбонат калію (1,22г, 8,80ммоль). Реакцію нагрівали при 50°C і перемішували протягом 12 годин. Реакцію охолоджували до кімнатної температури, розводили 50мл етилацетатом і промивали водним 10% карбонатом натрію (1×50мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл), потім сушили (MgSO<sub>4</sub>) і фільтрували. Неочищений продукт очищали використовуючи картридж Biotage 40M і використовуючи в якості елюенту гексани і етилацетат (1:1) одержуючи світло-жовте масло (11% вихід).

Стадія 2: 5-Метил-2-(піридин-2-ілокси)феніламін. До перемішаного охолодженого (приблизно 0°C) розчину 2-(4-Метил-2-нітрофенокси)піридину (1,0ммоль) в метанолі (2мл) і насиченому водному хлориді амонію (1мл) додавали цинковий пил (2,0ммоль). Після перемішування протягом 12 годин, реакцію розводили 30мл етилацетату і промивали 30мл 10% водного карбонату натрію (2×30мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (1×30мл), потім сушили (MgSO<sub>4</sub>) і фільтрували. Фільтрований розчин концентрували при пониженому тиску одержуючи білу піну (77% вихід).

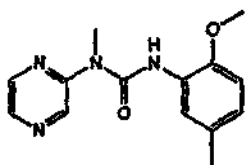
Стадія 3: Сечовину одержували згідно з методикою для сполуки 295 (43% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,51 (ш с, 1H), 8,42 (ш с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,51 (т, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,75 (д, 1H), 6,35 (т, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,45 (с, 3H).

HPMC (ECI, Позитивна) m/e 335,91 (M+1)

Замішені Амінопіразинсечовини. Загальна методика

До 0,3М перемішаного розчину амінопіразинового похідного (1екв.) в дихлоретані при кімнатній температурі в атмосфері азоту додавали 2-метокси-5-метилфенілізоціанат (1екв.). Реакцію нагрівали при 80°C протягом ночі і потім охолоджували до кімнатної температури. В більшості випадків, продукт впадав і його виділяли фільтруванням. Альтернативно продукт можна виділити за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи EtOAc/гексан або CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, як елюент.

Сполука 310

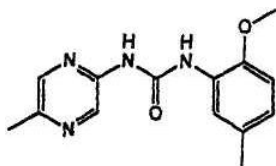


### 3-(2-Метокси-5-метилфеніл)-1-метил-1-піразин-2-ілсечовина

Стадія 1: 2-метиламінопіразин. До розчину, що перемішується, 2М метиламіну в 1мл метанолу, при кімнатній температурі, додавали 2-хлорпіразин. Реакцію закривали і нагрівали при 60°C протягом 24 годин. Реакцію концентрували до суміші вихідного матеріалу і бажаного 2-метиламінопіразину з 1:2 співвідношенням. Матеріал використовували неочищеним в реакції одержання сечовини.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,97 (д, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,73 (д, 1H), 2,96 (с, 3H).

Стадія 2: До 0,3М перемішаного розчину 2-метиламінопіразину (1екв.) в дихлоретані при кімнатній температурі в атмосфері азоту додавали 2-метокси-5-метилфенілізоціанат (1екв.). Реакцію нагрівали при 80°C протягом ночі і потім охолоджували до кімнатної температури. В більшості випадків, продукт випадав і його виділяли фільтруванням. Альтернативно продукт можна виділити за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи EtOAc/гексан або  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , як елюент.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,57 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 6,80 (і, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 2,32 (с, 3H).

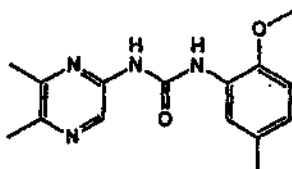
НРМС (ЕСІ, Позитивна)  $m/e$  273,2 (M+1)  
Сполука 311



### 1-(2-Метокси-5-метилфеніл)-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 310, використовуючи 2-аміно-4-метилпіразин.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,12 (ш с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 6,81 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

НРМС (ЕСІ, Позитивна)  $m/e$  273,2 (M+1)  
Сполука 312



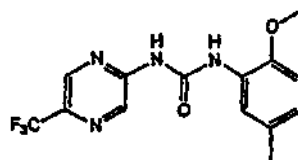
### 1-(5,6-Диметилпіразин-2-іл)-3-(2-метокси-5-метилфеніл)сечовина

Стадія 1: 2-Аміно-5,6-диметилпіразин. Гліцинамідин дигідробромід (620мг, 2,64ммоль) перемішували в 6мл MeOH при -30°C (баня ацетонітрил/ $\text{CO}_2$ ) в закритій колбі. Бутандіон (232мл,

2,64ммоль) перемішували інтенсивно в 6мл  $\text{H}_2\text{O}$  з ацетатом натрію (700мг) до гомогенності. Дикетон додавали до амідинового розчину піпеткою після чого 2,5мл 3,6М NaOH. Жовтий розчин залишали повільно нагріватись до КТ і потім перемішували протягом ночі. MeOH видаляли за допомогою роторного випаровувача і водний розчин екстрагували 3x30мл EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували до жовтої твердої речовини, яка містила деякі домішки. Тверду речовину розтирали з EtOAc/ $\text{Et}_2\text{O}$  і фільтрували одержуючи чисту Сполуку (55мг, 17%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,76 (с, 1H), 4,25 (ш с, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).

Стадія 2: Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 310, використовуючи 2-аміно-5,6-диметилпіразин.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,43 (ш с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,64 (ш с, 1H), 6,81 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

НРМС (хіат, Позитивна)  $m/e$  287,1 (M+1)  
Сполука 313

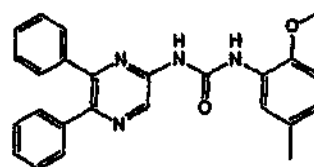


### 1-(2-Метокси-5-метилфеніл)-3-(5-трифторметилпіразин-2-іл)сечовина

Стадія 1: 2-аміно-5-трифторметилпіразин. Одержували згідно з методикою Miesel, J.US 4293552 (1981).

Стадія 2: Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 310, використовуючи 2-аміно-5-трифторметилпіразин.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $d_6$ -DMCO)  $\delta$  10,59 (с, 1H), 9,78 (ш с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 6,96 (д, 1H), 6,81 (д, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,22 (с, 3H).

НРМС (ЕСІ, Позитивна)  $m/e$  327,1 (M+1)  
Сполука 314



### 1-(5,6-Дифенілпіразин-2-іл)-3-(2-метокси-5-метилфеніл)сечовина

Стадія 1: 2-Гідрокси-5,6-дифенілпіразин. До суспензії, що перемішується, гідрохлориду гліцинамиду (1,1мг, 10ммоль) в 20мл MeOH при 0°C додавали 20% NaOH (10мл, 50ммоль). Утворювався прозорий розчин і повільно порціями обробляли твердим бензилом (2,1мг, 10ммоль). Жовтий розчин перемішували при 0°C протягом 2 годин і потім нейтралізували до приблизно pH=7 концентрованою HCl. Яскраво-жовтий колір зникав і утворювався жовто-коричневий осад. Матеріал виділяли фільтруванням з MeOH і розтирали з EtOAc одержуючи 2-гідрокси-5,6-дифенілпіразин (2мг, 80%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,24 (с, 1H), 7,42-

7,31 (м, 4H), 7,39-7,21 (м, 6H).

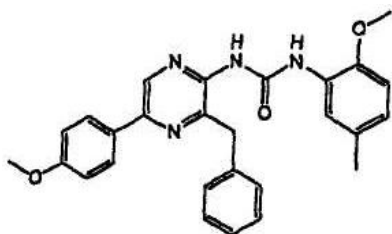
Стадія 2: 2-Хлор-5,6-дифенілпіразин. Перемішуваний розчин 2-Гідрокси-5,6-дифенілпіразину (430мг, 1,7 ммоль) в 5,2мл POCl<sub>3</sub> в закритій реакційній колбі нагрівали при 100°C протягом 4 годин. Оранжевий розчин охолоджували до кімнатної температури і швидко перемішували в суміші CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100мл) і охолоджену льодом 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100мл) протягом 15 хвилин. Органічний шар виділяли і промивали 2×100мл 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органічні розчини виділяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували до хлорпіразину, який був білою твердою речовиною (450мг, кількісно). <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,59 (с, 1H), 7,45-7,39 (м, 4H), 7,36-7,24 (м, 6H).

Стадія 3: 2-Азидо-5,6-дифенілпіразин. До розчину, що перемішується, 2-Хлор-5,6-дифенілпіразину (45мг, 0,17ммоль) в 500мкл ДМФА при кімнатній температурі в атмосфері азоту додавали азид натрію (11мг, 0,17ммоль) і реакцію нагрівали при 100°C. Після перемішування протягом ночі, реакцію охолоджували до кімнатної температури, розводили EtOAc (30мл) і промивали 4×30мл H<sub>2</sub>O і 1×30мл насиченим NaCl. Органічні розчини виділяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували до 2-азидопіразину, який був жовтою твердою речовиною (45мг, кількісно). <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,73 (с, 1H), 7,58-7,42 (м, 6H), 7,36-7,23 (м, 4H).

Стадія 4: 2-Аміно-5,6-дифенілпіразин. До розчину, що перемішується, 2-Азидо-5,6-дифенілпіразину (45мг, 0,17ммоль) в 50мл EtOAc при кімнатній температурі додавали триетиламін (100мкл) після чого каталізатор Пеарлмана (50мг). Суспензію пропускали через три цикли вакуум/промивання воднем і потім витримували при 1 атмосфері водню протягом 2 годин. Суспензію потім фільтрували через GF/F фільтрувальний папір з EtOAc і концентрували. Неочищений продукт елюювали через колонку Biotage 12S 1/1 EtOAc/гексан одержуючи чистий продукт, як прозоре масло (25мг, 59%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (с, 1H), 7,42-7,20 (м, 10H), 4,62 (ш с, 2H).

Стадія 5: Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 310, використовуючи 2-аміно-5,6-дифенілпіразин. <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,34 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,46 (д, 2H), 7,37-7,23 (м, 10H), 6,81 (д, 1H), 6,66 (д, 1H), 3,17 (с, 3H), 2,33 (с, 3H).

Сполука 315



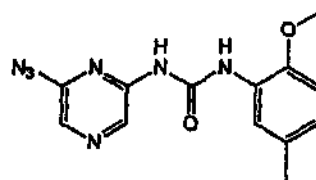
1-[3-Бензил-5-(4-метокси-феніл)-піразин-2-іл]-3-(2-метокси-5-метилфеніл)сечовина

Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 310, використовуючи 2-аміно-3-бензил-4-(4-метоксифеніл)піразин. <sup>1</sup>H-

ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,51 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,96 (д, 2H), 7,34 (м, 5H), 7,03 (д, 2H), 6,80 (м, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,90 (с, 3H).

НРМС (ЕСІ, Позитивна) m/e 477,2 (M+1)

Сполука 316



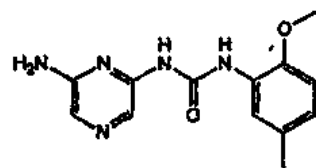
1-(6-Азидопіразин-2-іл)-3-(2-метокси-5-метилфеніл)сечовина

Стадія 1: Тетриазоло[1,5-а]піразин-5-іламін. Одержували згідно з методикою [Shaw, J. T.; et al. J. Heterocyclic Chem. 1980, 17, 11].

Стадія 2: Одержували використовуючи п-нітрофенілкарбамат і загальну методику описану для сполуки 166 (стадія 2) використовуючи Тетриазоло[1,5-а]піразин-5-іламін. <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,72 (ш с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,8,0 (ш с, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,36 (с, 3H).

НРМС (ЕСІ, Позитивна) m/e 300,0 (M+1)

Сполука 317

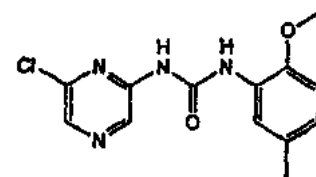


1-(6-Амінопіразин-2-іл)-3-(2-метокси-5-метилфеніл)сечовина

До розчину, що перемішується, 1-(6-азидопіразин-2-іл)-3-(2-метокси-5-метилфеніл)сечовини (8мг, 27мкмоль) в 95% EtOH (2мл) при кімнатній температурі додавали концентрований NH<sub>4</sub>OH (10мкл) і 10% Pd на С (25мг). Суспензію пропускали через три цикли вакуум/промивання воднем і потім витримували при тиску водню 50псі і збовтували в шейкері Парра. Через 2 години цикл вакуум/промивання повторювали і реакцію витримували в атмосфері водню ще 2 години. Суспензію потім фільтрували через GF/F фільтрувальний папір з EtOH і концентрували до жовтої плівки (3мг, 41%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,19 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,83 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,33 (с, 3H).

НРМС (ЕСІ, Позитивна) m/e 274,2 (M+1)

Сполука 318

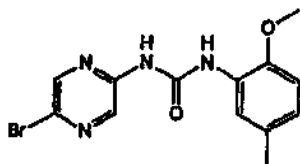


1-(6-Хлорпіразин-2-іл)-3-(2-метокси-5-метилфеніл)сечовина

До розчину, що перемішується, 2-аміно-6-

хлорпіразину (130мг, 1ммоль) в 3мл ТГФ при 0°C в атмосфері азоту додавали метилмагнійодид (3М в Et<sub>2</sub>O, 330мл, 1ммоль) одержуючи жовту суспензію, що перемішували при 0°C протягом 15 хвилин. Суспензію обробляли чистим ізоціанатом (147мл, 1ммоль) і залишали нагріватись до кімнатної температури протягом ночі. Реакцію розділяли між EtOAc (30мл) і 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30мл). Органічні розчини виділяли і промивали 1×30мл 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і 1×30мл насиченого NaCl. Органічні розчини сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували до неочищеного залишку, що розтирали з EtOAc одержуючи, після фільтрування, сечовину як білу тверду речовину (27мг, 9%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26 (с, Н), 8,23 (с, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 8,09 (ш с, 1Н), 6,84 (д, 1Н), 6,81 (д, 1Н), 3,96 (с, 3Н), 2,35 (с, 3Н).

НРМС (ECl, Позитивна) m/e 293,0 (M+1)  
Сполука 319

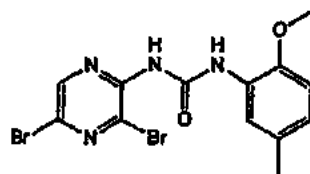


1-(5-Бромпіразин-2-іл)-3-(2-метокси-5-метилфеніл)сечовина

Стадія 1: 2-аміно-5-бромпіразин. До перемішаного охолодженого (0°C) розчину амінопіразину (5,0г, 52,6ммоль) в метиленхлориді (200мл) додавали N-бромсукцинімід (9,39г, 52,8ммоль). Після перемішування протягом 24 годин, реакцію промивали водним 10% карбонатом натрію (3×50мл), водою (50мл), потім сушили (MgSO<sub>4</sub>) і фільтрували. Фільтрований матеріал концентрували при пониженому тиску, переносили в мінімальну кількість етилацетату (5мл) після чого гексаном (200мл). Жовті кристали, що утворились, фільтрували і сушили. (56% вихід).

Стадія 2: Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 310, використовуючи 2-аміно-4-бромпіразин. <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ 8,55 (с, 1Н), 8,32 (с, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 6,81 (м, 2Н), 3,92 (с, 3Н), 2,34 (с, 3Н).

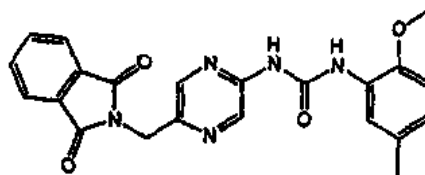
Сполука 320



1-(3,5-Дибромпіразин-2-іл)-3-(2-метокси-5-метилфеніл)сечовина

Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 310, використовуючи 2-аміно-4,6-дибромпіразин. <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98 (с, 1Н), 7,13 (с, 1Н), 6,79 (м, 2Н), 3,83 (с, 3Н), 2,32 (с, 3Н).

Сполука 321



1-[5-(1,3-Діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-ілметил)піразин-2-іл]-3-(2-метокси-5-метилфеніл)сечовина

Стадія 1: (5-Бромметилпіразин-2-іл)карбамінової кислоти трет-бутиловий естер. До розчину, що перемішується, 2-Вос-аміно-5-метилпіразину (1,34мг, 6,4ммоль) в 20мл CCl<sub>4</sub> при кімнатній температурі в атмосфері азоту додавали N-бромсукцинімід (1,14мг, 6,4ммоль) після чого бензоїлпероксид (125мг). Розчин опромінювали 100 ватною лампою, яка викликала інтенсивну реакцію. Через 2 години, реакцію охолоджували до кімнатної температури, розводили до 125мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і промивали 1×125мл 10% розчином бісульфіту натрію і 1×125мл насиченого NaCl. Органічні розчини сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували до коричневого масла, яку безпосередньо переносили на колонку Biotage 40S з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і елюювали 15/85 EtOAc/гексан одержуючи бажаний бензилбромід як жовту тверду речовину (954мг, 51%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,22 (с, 1Н), 8,29 (с, 1Н), 7,37 (шс, 1Н), 4,54 (с, 2Н), 1,55 (с, 9Н).

Стадія 2: [5-(1,3-Діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-ілметил)піразин-2-іл]карбамінової кислоти трет-бутиловий естер. До розчину, що перемішується, фталіміду (971мг, 6,6ммоль) і порошкоподібного K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,37мг, 9,9ммоль) в ацетонітрилі (9,9мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту додавали твердий бромід (954мг, 3,3ммоль). Суспензію нагрівали при 65°C протягом 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакцію розділяли між EtOAc (60мл) і H<sub>2</sub>O (60мл). Органічні розчини виділяли і промивали 2×50мл H<sub>2</sub>O і 1×50мл насиченим NaCl. Органічні розчини сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт розтирали з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і фільтрували до видалення твердого надлишку фталіміду і фільтрат частково концентрували і безпосередньо переносили на колонку Biotage 40S і елюювали 3/7 EtOAc/гексан одержуючи бажаний фталімід як білу тверду речовину (495мг, 42%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,17 (с, 1Н), 8,23 (с, 1Н), 7,85 (м, 2Н), 7,71 (м, 2Н), 7,39 (ш с, 1Н), 4,97 (с, 2Н), 1,52 (с, 9Н).

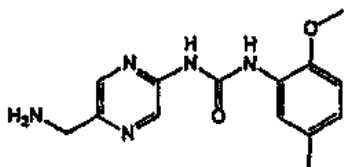
Стадія 3: 2-(5-Амінопіразин-2-ілметил)ізоіндол-1,3-діон. До розчину, що перемішується, фталіміду (495мг, 1,4ммоль) в 7 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при кімнатній температурі в закритій колбі додавали трифтороцтову кислоту (7мл). Після перемішування протягом ночі, реакцію концентрували до видалення надлишку трифтороцтової кислоти і потім розчиняли в 200мл 10/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, швидко перемішували і обробляли розчином 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200мл). Органічні розчини виділяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували одержуючи вільний амінопіразин як жовту тверду речовину (260мг, 73%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,25 (с, 1Н), 7,85 (м, 2Н), 7,77 (с, 1Н), 7,74 (м, 2Н), 4,83 (с, 2Н).

Стадія 4: Одержували згідно з загальною ме-

тодікою описаною для сполуки 310 використовуючи 2-(5-Амінопіразин-2-ілметил)ізоіндол-1,3-діон.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,38 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,86 (м, 2H), 7,76 (м, 2H), 6,81 (м, 2H), 4,98 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,31 (с, 3H).

НРМС (ЕСІ, Позитивна)  $m/e$  418,1 (M+1)

Сполука 322

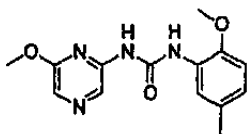


1-(5-Амінометилпіразин-2-іл)-3-(2-метокси-5-метилфеніл)сечовина

До розчину, що перемішується, 1-[5-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-ілметил)піразин-2-іл]-3-(2-метокси-5-метилфеніл)сечовини (16мг, 38мкмоль) в 380мкл 95% EtOH і 100мкл ДМФА при кімнатній температурі в закритій реакційній колбі додавали моногідрат гідазину (3,8мкл, 76мкмоль). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі, утворювався білий осад. Осад відфільтровували, сушили і розтирали з EtOAc до видалення домішок фталіміду одержуючи продукт як білу тверду речовину (7,9мг, 72%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  9,54 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 6,93 (д, 1H), 6,79 (д, 1H), 4,51 (д, 2H), 4,39 (ш с, 2H), 3,89 (с, 3H), 2,23 (с, 3H).

НРРХМС (ЕСІ, Позитивна)  $m/e$  288,2 (M+1)

Сполука 323



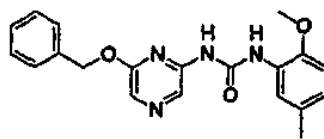
1-(2-Метокси-5-метилфеніл)-3-(6-метокси-піразин-2-іл)сечовина

Стадія 1: 2-аміно-6-метоксипіразин. До розчину, що перемішується, метанолу (89мкл; 2,2ммоль) в діоксані (1мл) додавали гідрід натрію (53мг; 2,2ммоль). Після перемішування протягом 30 хвилин, додавали 2-аміно-6-хлорпіразин (258мг; 2,0ммоль) і реакцію нагрівали при 90°C. Після перемішування протягом 12 годин, реакцію охолоджували до кімнатної температури, розводили 30мл етилацетату і промивали водним 10% карбонатом натрію (1×30мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (30мл), потім сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і фільтрували. Неочищений продукт очищали використовуючи картридж Biotage 12i і використовуючи в якості елюенту гексан і етилацетат (3:1) одержуючи білу тверду речовину (11% вихід).

Стадія 2: Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 310 використовуючи 2-аміно-6-метоксипіразин. (8% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (с, 1H), 8,05 (ш с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 2,38 (с, 3H).

НРМС (ЕСІ, Позитивна)  $m/e$  289,10 (M+1)

Сполука 324



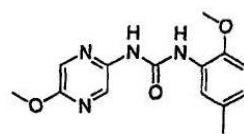
1-(6-Бензилоксипіразин-2-іл)-3-(2-метокси-5-метилфеніл)сечовина

Стадія 1: 2-аміно-6-бензилоксипіразин. До розчину, що перемішується, бензилового спирту (432мкл; 4,0ммоль) в діоксані (2мл) додавали гідрід натрію (96мг; 4,0ммоль). Після перемішування протягом 30 хвилин, додавали 2-аміно-6-хлорпіразин (258мг; 2,0ммоль) і реакцію нагрівали при 90°C. Після перемішування протягом 12 годин, реакцію охолоджували до кімнатної температури, розводили 30мл етилацетату і промивали водним 10% карбонатом натрію (1×30мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (30мл), потім сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і фільтрували. Неочищений продукт очищали використовуючи картридж Biotage 12i і використовуючи в якості елюенту гексан і етилацетат (3:1) одержуючи білу тверду речовину (33% вихід).

Стадія 2: Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 310 використовуючи 2-аміно-6-бензилоксипіразин. (34% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  9,99 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,52 (д, 2H), 7,41 (м, 3H), 6,92 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 5,39 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,21 (с, 3H).

НРМС (ЕСІ, Позитивна)  $m/e$  365,10 (M+1)

Сполука 325

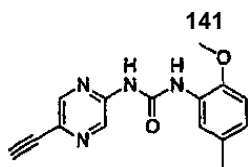


1-(2-Метокси-5-метилфеніл)-3-(5-метоксипіразин-2-іл)сечовина

До розчину, що перемішується, 1-(5-бромпіразин-2-іл)-3-(2-метокси-5-метилфеніл)сечовини (47мг; 0,14ммоль) в N-метилпіролідіноні (300мкл) додавали метоксид натрію (0,5ммоль). Реакцію нагрівали при 100°C. Після перемішування протягом 12 годин, реакцію охолоджували до кімнатної температури, розводили 30мл етилацетату і промивали водним 10% карбонатом натрію (1×30мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (30мл), потім сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і фільтрували. Неочищений продукт очищали використовуючи 0,5мм препаративні платівки і використовуючи в якості елюенту гексан і етилацетат (1:1) одержуючи жовту тверду речовину (13% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,12 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 6,80 (дд, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 2,38 (с, 3H).

НРМС (ЕСІ, Позитивна)  $m/e$  289,10 (M+1)

Сполука 326

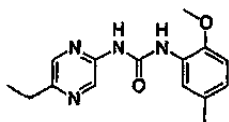


1-(5-Етинілпіразин-2-іл)-3-(2-метокси-5-метилфеніл)сечовина

Стадія 1: 2-Аміно-5-алкінілпіразин. До розчину, що перемішується, 5-бром-2-амінопіразину (432мг; 2,5ммоль),  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$  (91мг; 0,13ммоль),  $\text{CuI}$  (1,2г, 6,5ммоль) в триетиламіні (8мл) додавали TMS-ацетилен. Реакцію перемішували при 60°C протягом 12 годин. Реакцію охолоджували до кімнатної температури, розводили 30мл етилацетату і промивали водним 10% карбонатом натрію (1×30мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (30мл), потім сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і фільтрували. Неочищений продукт розводили в 1мл метанолу і гідроксиду натрію (10мл 1N водного розчину). Після перемішування протягом 12 годин реакцію розводили 30мл етилацетату і промивали водним 10% карбонатом натрію (1×30мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (30мл), потім сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і фільтрували. Неочищений продукт очищали використовуючи колонку Biotage 12L і використовуючи в якості елюенту метиленхлорид і метанол (98:2) одержуючи майже-білу тверду речовину (40% вихід).

Стадія 2: Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 310 використовуючи 2-Аміно-5-алкінілпіразин. (20% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  10,25 (с, 1H), 9,80 (ш с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,82 (д, 1H), 4,42 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,22 (с, 3H).

НРМС (ЕСІ, Позитивна)  $m/e$  283,10 (M+1)  
Сполука 327



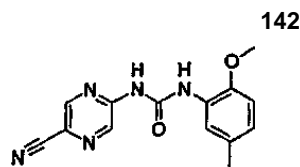
1-(5-Етилпіразин-2-іл)-3-(2-метокси-5-метилфеніл)сечовина

Стадія 1: 2-Аміно-5-етилпіразин. До розчину, що перемішується, 5-етиніл-2-амінопіразину (18мг; 0,151ммоль) в етилацетаті (500мкл) додавали триетиламін (63мкл; 0,45ммоль) і  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (0,01ммоль; 20ваг.% на вугіллі). Реакцію поміщали в атмосферу водню з тиском 45псі і струшували протягом 6 годин. Реакцію фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи майже-білу тверду речовину (84% вихід).

Стадія 2: Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 310 використовуючи 2-Аміно-5-етилпіразин. (27% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,65 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 6,80 (дд, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,81 (к, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,39 (т, 3H).

НРМС (ЕСІ, Позитивна)  $m/e$  287,21 (M+1)  
Сполука 328

76977

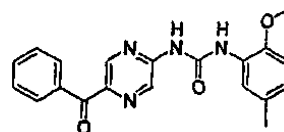


1-(5-Ціанопіразин-2-іл)-3-(2-метокси-5-метилфеніл)сечовина

Стадія 1: 2-аміно-5-ціанопіразин. До розчину, що перемішується, 5-бром-2-амінопіразину (1,0г) 5,8ммоль),  $\text{CuI}$  (2,76г, 14,5ммоль), 18-краун-6 (121мг; 0,46ммоль), ціаніду калію (943мг; 14,5ммоль) в диметилформаміді (20мл) додавали  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (196мг; 0,17ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 20 хвилин реакцію поміщали на масляну баню з температурою 155°C на 2 години. Реакцію залишали охолоджуватись до кімнатної температури і потім виливали в хлороформ (300мл). Утворювався осад, що фільтрували і розтирали з гексанами одержуючи майже-білу тверду речовину (60% вихід).

Стадія 2: Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 310 використовуючи 2-аміно-5-ціанопіразин. (30% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  8,89 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 6,91 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,22 (с, 3H).

НРМС (ЕСІ, Позитивна)  $m/e$  283,91 (M+1)  
Сполука 329



1-(5-Бензоїлпіразин-2-іл)-3-(2-метокси-5-метилфеніл)сечовина

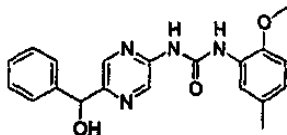
Стадія 1: 5-Бензоїл-піразин-2-карбонова кислота. До перемішуваного охолоджуваного (0°C) розчину 2-піразинкарбонової кислоти (3,0г, 24,2ммоль) і бензальдегіду (7,4мл; 73ммоль) в 50% водному розчині сірчаної кислоти (40мл) і 25мл оцтової кислоти одночасно додавали  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (20,3г, 73ммоль розчиняли в 50мл води) і т-бутилпероксид (9,2мл; 73ммоль). Після перемішування протягом 1 години, реакцію обробляли 200мл води. Одержаний осад фільтрували і промивали метиленхлоридом (3×100мл) одержуючи жовто-коричневу тверду речовину (36% вихід).

Стадія 2: 1-(5-Бензоїлпіразин-2-іл)-3-(2-метокси-5-метилфеніл)сечовина. До розчину, що перемішується, 5-Бензоїлпіразин-2-карбонової кислоти (912мг; 4,0ммоль) і триетиламіні (584мкл; 4,2ммоль) в толуолі (12мл) додавали дифенілфосфорилазид (860мкл; 4,0ммоль). Реакцію перемішували протягом 30 хвилин після чого додавали т-бутанол (764мкл; 8,0ммоль). Реакцію нагрівали при 90°C і перемішували протягом 3 годин. Реакцію охолоджували до кімнатної температури, розводили 30мл етилацетату і промивали водним 10% карбонатом натрію (1×30мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (30мл), потім сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і фільтрували. Матеріал очищали використовуючи картридж Biotage 40M і використовуючи в якості елюенту гексан і етилаце-

143

тат (1:1) одержуючи майже-білу тверду речовину (14% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,41 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,08 (д, 2H), 7,61 (т, 1H), 7,52 (т, 2H), 6,90 (д, 1H), 6,82 (д, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,39 (с, 3H).

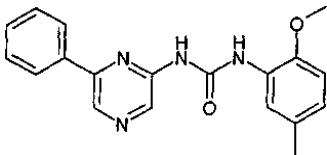
НРМС ( $\text{ECl}$ , Позитивна)  $m/e$  363,21 ( $M+1$ )  
Сполука 330



1-[5-(Гідроксифенілметил)піразин-2-іл]-3-(2-метокси-5-метилфеніл)сечовина

До розчину, що перемішується, 1-(5-бензоїлпіразин-2-іл)-3-(2-метокси-5-метилфеніл)сечовини (22мг; 0,061ммоль) в метанолі (1мл) додавали боргідрид натрію (10мг; 0,3ммоль). Після перемішування протягом 12 годин, реакцію розводили 30мл етилацетату і промивали водним 10% карбонатом натрію (1×30мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (30мл), потім сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), і фільтрували. Фільтрований матеріал концентрували при пониженому тиску одержуючи білу тверду речовину (91% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,48 (ш с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,25-7,45 (м, 5H), 6,89 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 5,85 (д, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).

НРМС ( $\text{ECl}$ , Позитивна)  $m/e$  365,24 ( $M+1$ )  
Сполука 331



Методика Сузукі

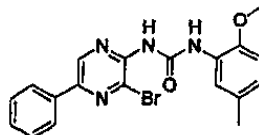
Стадія 1: До розчину, що перемішується, 2-аміно-6-хлорпіразину (400мг; 3,1ммоль) і фенілборної кислоти (415мг; 3,4ммоль) в діоксані (6мл) і етанолі (3мл) додавали карбонат цезію (2,28г, 7,0ммоль в 3мл води) після чого  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (185мг; 0,16ммоль). Реакцію нагрівали при  $75^\circ\text{C}$  і перемішували протягом 12 годин. Реакцію охолоджували до кімнатної температури, розводили 50мл етилацетату і промивали водним 10% карбонатом натрію (1×50мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл), потім сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і фільтрували. Матеріал очищали використовуючи картридж Biotage 40M і використовуючи в якості елюенту етилацетат одержуючи майже-білу тверду речовину (84% вихід).

Стадія 2: Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 310 використовуючи 2-аміно-6-фенілпіразин. (33% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,11 (ш с, 1H), 8,612 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,03 (м, 2H), 7,51 (м, 3H), 6,87 (д, 1H), 6,77 (д, 1H).

НРМС ( $\text{ECl}$ , Позитивна)  $m/e$  355,6 ( $M+1$ )  
Сполука 332

76977

144

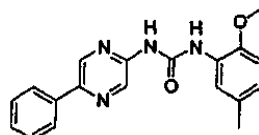


1-(3-Бром-5-фенілпіразин-2-іл)-3-(2-метокси-5-метилфеніл)сечовина

Стадія 1: 2-аміно-3-бром-5-фенілпіразин. До розчину, що перемішується, 3,5-дібром-2-амінопіразину (200мг; 0,79ммоль) і фенілборної кислоти (106мг; 0,87ммоль) в діоксані (4мл) і етанолі (2мл) додавали карбонат цезію (571мг; 1,75ммоль в 2мл води) після чого  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (46мг; 0,04ммоль). Реакцію нагрівали при  $75^\circ\text{C}$  і перемішували протягом 12 годин. Реакцію охолоджували до кімнатної температури, розводили 50мл етилацетату і промивали водним 10% карбонатом натрію (1×50мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл), потім сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і фільтрували. Матеріал очищали використовуючи картридж Biotage 12L і використовуючи в якості елюенту гексани і етилацетат (3:1) одержуючи майже-білу тверду речовину (88% вихід).

Стадія 2: Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 310 використовуючи 2-аміно-3-бром-5-фенілпіразин. (18% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,36 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,63 (д, 2H), 7,59 (м, 3H), 6,85 (дд, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,39 (с, 3H).

НРМС ( $\text{ECl}$ , Позитивна)  $m/e$  413,2 415,2 ( $M+1$ )  
Сполука 333

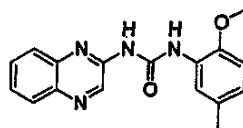


1-(2-Метокси-5-метилфеніл)-3-(5-феніл-піразин-2-іл)сечовина

Стадія 1: 2-аміно-5-фенілпіразин. До розчину, що перемішується, 3-бром-5-феніл-2-амінопіразину (80мг; 0,32ммоль) в етилацетаті (1мл) додавали триетиламін (139мкл; 1,0ммоль) і  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (10мг; 20ваг.% на вугіллі). Реакцію поміщали в атмосферу водню з тиском 45псі і струшували протягом 6 годин. Реакцію фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Продукт очищали використовуючи Biotage 12L і використовуючи в якості елюенту етилацетат одержуючи майже-білу тверду речовину (75% вихід).

Стадія 2: Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 310 використовуючи 2-аміно-5-фенілпіразин. (25% вихід).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,36 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,59 (м, 3H), 7,28 (ш с, 1H), 6,82 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,33 (с, 3H).

НРМС ( $\text{ECl}$ , Позитивна)  $m/e$  335,21 ( $M+1$ )  
Сполука 334





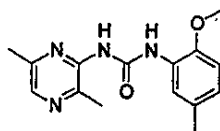
1-(2-Метокси-5-метилфеніл)-3-хіноксалін-2-ілсечовина

Стадія 1: До 2-хлорхіноксаліну (1,0г, 6ммоль) додавали аміак в метанолі (8мл 2М розчину). Реакцію закривали в колбі, нагрівали при 80°C і перемішували протягом 12 годин. Реакцію охолоджували до кімнатної температури і концентрували при пониженому тиску. Залишок переносили в метиленхлорид і фільтрували. Гексан додавали до утворення осаду, який фільтрували і встановлювали, що це бажаний продукт (5% вихід).

Стадія 2: Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 310 використовуючи хіноксалін-2-іламін. (26% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 11,63 (ш с, 1H), 10,59 (ш с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,81 (м, 2H), 7,64 (м, 1H), 6,98 (д, 1H), 6,82 д, 1H), 3,97 (с, 3H), 2,23 (с, 3H).

HPMC (ECI, Позитивна) m/e 309,4 (M+1)

Сполука 335



1-(3,6-Диметилпіразин-2-іл)-3-(2-метокси-5-метилфеніл)сечовина

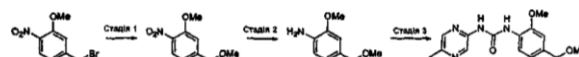
Стадія 1: 2-Азидо-3,6-диметилпіразин. До розчину, що перемішується, 2-хлор-3,5-диметилпіразину (1,0мл; 8,3ммоль) в диметилформаміді (10мл) додавали азид натрію (539мг; 8,3ммоль). Реакцію нагрівали при 100°C і перемішували протягом 12 годин. Реакцію охолоджували до кімнатної температури, розводили 50мл етилацетату і промивали водним 10% карбонатом натрію (1×50мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл), потім сушили (MgSO<sub>4</sub>) і фільтрували. Матеріал очищали використовуючи картридж Biotage 12L і використовуючи в якості елюенту гексани і етилацетат (3:1) одержуючи майже-білу тверду речовину (42% вихід).

Стадія 2: 2-Аміно-3,6-диметилпіразин. До розчину, що перемішується, 3-азидо-2,5-диметилпіразину (100мг; 0,66ммоль) в метанолі (800мкл) додавали 12N HCl (100мкл) і дигідрат хлориду олова (149мг; 0,66ммоль). Реакцію нагрівали при 60°C і перемішували протягом 12 годин. Реакцію охолоджували до кімнатної температури, розводили 50мл етилацетату і промивали водним 10% карбонатом натрію (1×50мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл), потім сушили (MgSO<sub>4</sub>) і фільтрували. Матеріал очищали використовуючи картридж Biotage 12i і використовуючи в якості елюенту етилацетат одержуючи майже-білу тверду речовину (38% вихід).

Стадія 3: Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 310 використовуючи 2-Аміно-3,6-диметилпіразин. (15% вихід). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,22 (ш с, 1H), 8,01 (с, 1H), 6,82 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 2,38 (с, 3H).

HPMC (ECI, Позитивна) m/e 287,20 (M+1). 435

Сполука 336

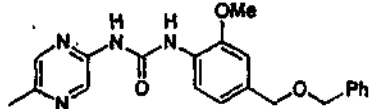


Стадія 1: 2-Метокси-4-метоксиметил-1-нітробензол. До 250мл круглодонної колби, що містить 5,4г (39ммоль) 3-метокси-4-нітробензилового спирту в 30мл ТГФ і 30мл ДМФА додавали 38г (117ммоль, 3ек.) тонко подрібненого порошкоподібного карбонату цезію після чого 24мл (390ммоль, 10ек.) йодметану. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18г і потім розділяли між 100мл води і 100мл діетилового етеру. Водну фазу екстрагували ефіром (2×100мл) і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (2×50мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували через тонкий шар силікагелю і концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш хроматографії, використовуючи в якості елюенту 1:1 EtOAc-Гексан, одержуючи 6,76г (88%) метилового етеру як жовте масло. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц CDCl<sub>3</sub>): δ 7,84, (д, J=8,2Гц, 1H) 7,10 (с, 1H), 6,94 (д, J=9,1Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,44 (с, 3H).

Стадія 2: 2-Метокси-4-метоксиметилфеніламін. В 250мл апараті Пара 2,1г (10,6ммоль) 2-метокси-4-метоксиметил-1-нітробензолу в 40мл етанолу гідрували при 2атм з 300мг 10% Pd на вугіллі протягом 2,5г. Каталізатор видаляли фільтруванням через скляний фільтр і фільтрат концентрували одержуючи 1,61г (91%) продукт як світло-жовте масло. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,80 (с, 1H), 6,74 (д, J=7,8Гц, 1H), 6,67 (д, J=7,8Гц), 4,35 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,78 (ш д, 2H), 3,35 (с, 3H). MC ECI-поз. M+1=168,1

Стадія 3: 1-(2-Метокси-4-метоксиметилфеніл)-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовину. Загальний спосіб конденсування дифенілфосфорилазиду: До розчину 5-метилпіразин-2-карбонової кислоти (365мг, 2,64ммоль) в 20мл безводного толуолу додавали діізопропілетиламін (483мкл, 2,77ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі до розчинення твердої речовини. Потім додавали дифенілфосфорилазид і розчин нагрівали при 90°C. Через 20 хвилин виділення N<sub>2</sub> припинялось і реакційну суміш карамелевого кольору охолоджували до 60°C, суміш охолоджували до кімнатної температури і розводили 20мл 5% NH<sub>4</sub>OH і екстрагували EtOAc (3×50мл). Об'єднані екстракти промивали 20мл води і 20мл насиченого водного розчину хлориду натрію потім сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Коричневий залишок очищали за допомогою флеш хроматографії (використовуючи в якості елюенту 5% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) одержуючи 219мг (27%) бажаного продукту. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,36 (с, 1H), 9,47, (с, 1H) 8,40, (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,94 (д, J=7,8Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,39 (с, 3H), 2,52 (с, 3H). MC ECI-поз M+1=303,2.

Сполука 337



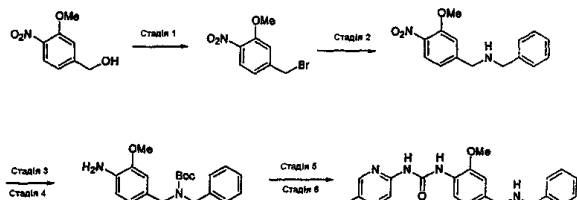
1-(4-Бензилоксиметил-2-метоксифеніл)-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

Стадія 1: 4-Бензилоксиметил-2-метокси-1-нітробензол. До суспензії, що перемішується, тонко подрібненого порошку карбонату цезію (8,0г, 24,5ммоль) додавали 3-метокси-4-нітробензиловий спирт (1,5г, 8,18ммоль) після чого бензилбромід (2мл, 16,4ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 18г, суспензію розводили 100мл діетилового етеру і промивали 3×50мл води потім 50мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Органічну фазу сушили над  $MgSO_4$ , фільтрували через шар силікагелю і концентрували. Одержане оранжеве масло очищали за допомогою флеш хроматографії, використовуючи в якості елюенту 2:1 гексан- $EtOAc$ , одержуючи 1,87г, (84%) бензиловий етер.  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,85 (д,  $J=8,2$ Гц, 1H) 7,3-7,4 (м, 5H), 7,26 (с, 1H), 6,97 (д,  $J=8,2$ Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 3,96 (с, 3H).

Стадія 2: 4-Бензилоксиметил-2-метоксифеніламін. Розчин 4-нітро-3-метоксибензилбензилового етеру (2,2г, 8,1ммоль) і ацетату амонію (2,46г, 32ммоль, 4ек.) в 30мл MeOH перемішували при 0°C і декількома порціями додавали 1,3г (20ммоль, 2,5ек.) цинкового пилу. Через 1г, реакційну суміш розділяли між 40мл води і 40мл етилацетату. Органічну фазу сушили над  $MgSO_4$  і концентрували. Залишок безпосередньо використовували на наступній стадії без подальшого очищення.  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,35 (м, 5H), 6,82 (с, 1H), 6,77 (д,  $J=6,3$ Гц, 1H), 6,67 (д,  $J=7,8$ Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,45 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,79 (с, 2H). МС ESI-поз.  $M+1=244,2$ .

Стадія 3: 1-(4-Бензилоксиметил-2-метоксифеніл)-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина. Одержували згідно з загальною методикою конденсування дифенілфосфорилазиду описаною вище для сполуки 336.  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  11,36, (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,32 (д,  $J=7,8$ Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,38 (м, 5H), 6,97, (с, 2H), 4,56 (с, 4H), 3,96 (с, 3H), 2,53 (с, 3H). МС XIAT-поз.,  $M+1=379,3$ .

Сполука 338



1-{4-[(Бензилметиламіно)метил]-2-метоксифеніл}-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

Стадія 1: 3-Метокси-4-нітро-бензилбромід. До 250мл круглодонної колби, що містить 10г (54,6ммоль) 4-нітро-3-метоксибензилового спирту в 30мл ТГФ при 0°C додавали 36г (109ммоль, 2ек.) тетраброміду вуглецю після чого 15,9г (60ммоль,

1,1ек.) трифенілфосфіну. Суміш перемішували при 0°C протягом 3 годин. Після видалення розчинника залишок очищали за допомогою флеш хроматографії використовуючи в якості елюенту 10:90  $EtOAc$ -Гексан, одержуючи 11г (82%) продукту як жовту тверду речовину.  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,86 (с, 1H), 7,84 (м, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,07 (м, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,00 (с, 3H).

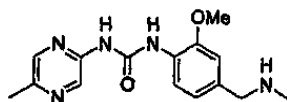
Стадія 2: N-Бензил-N-(3-метокси-4-нітробензил)амін. До 150мл круглодонної колби, що містить 1,97г (8,0ммоль) 3-метокси-4-нітробензилброміду в 20мл ТГФ додавали 2,4г (24ммоль, 3ек.) триетиламіну після чого 2,5г (24ммоль, 3ек.) бензиламіну. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2г і потім розділяли між 50мл етилацетату і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили над  $MgSO_4$  і концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш хроматографії, використовуючи в якості елюенту 1-4% MeOH в дихлорметані одержуючи 1,6г (73%) бензиламіну як жовте масло.  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,84 (д,  $J=8,61$ Гц, 1H), 7,34 (м, 5H), 7,16 (с, 1H), 6,99 (д,  $J=8,61$ Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 3,81 (с, 2H).

Стадія 3: Бензил-(3-метокси-4-нітробензил)карбамінової кислоти трет-бутиловий естер. До 150мл круглодонної колби, що містить 0,92г (3,4ммоль, 1ек.) N-бензил-N-(3-метокси-4-нітробензил)аміну в 2мл дихлорметану додавали Вос-ангідрид (0,74г, 3,4ммоль, 1ек.) потім перемішували при кімнатній температурі протягом 18г. Реакційну суміш потім розділяли між 40мл води і 40мл етилацетату. Органічні фази сушили над  $MgSO_4$  і концентрували. В подальшій очистці необхідності не було.  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$   $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,81 (д,  $J=8,61$ Гц, 1H), 7,2-7,3 (м, 6H), 6,93 (м, 1H), 6,82 (с, 1H), 4,39 (м, 4H), 3,88 (с, 3H), 1,53 (с, 9H).

Стадії 4-6: 1-{4-[(Бензилметиламіно)метил]-2-метоксифеніл}-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина. Бензил-(3-метокси-4-нітробензил)карбамінової кислоти трет-бутиловий естер відновлювали до відповідного аніліну згідно з загальною методикою гідрування описаною вище для сполуки 336. Неочищений анілін використовували на стадії конденсування як показано далі: До розчину 5-метилпіразин-2-карбонової кислоти (34,5мг, 0,25ммоль) і додавали триетиламін (28мг, 0,275ммоль) в 5мл безводного толуолу перемішували при кімнатній температурі до розчинення твердої речовини. Додавали дифенілфосфорилазид (62мг, 0,225ммоль) і розчин нагрівали при 90°C протягом 20хв і реакційну колбу потім перенесли до 60°C масляної бані, і додавали анілін (0,25ммоль) як розчин в 2мл толуолу. Після перемішування протягом 4,5г при 60°C, суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили  $EtOAc$ , промивали нас.  $NaHCO_3$ , потім насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушили над  $MgSO_4$ , фільтрували і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою препаративної ТШХ, використовуючи в якості елюенту 5% MeOH в  $CH_2Cl_2$ , одержуючи бажану сечовину. Вос-групу видаляли шляхом обробки Вос-захисного аміну в 15мл  $CH_2Cl_2$  3мл TFA і перемішування при кімнатній температурі протягом 3г.

Суміш розводили EtOAc (50мл), промивали 20мл нас. NaHCO<sub>3</sub> після чого 20мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Органічну фазу потім сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували одержуючи вільний амін. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 11,35 (с, 1H), 9,68 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,28 (д, J=8,21Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,36 (с, 6H), 6,96 (с, 1H), 6,94 (д, J=8,21Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,84 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,13 (с, 1H). МС ХІАТ-поз., M+1=377,9.

Сполука 339



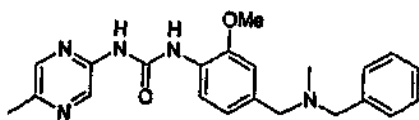
1-(2-Метокси-4-метиламінометилфеніл)-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

Стадія 1+2: (3-Метокси-4-нітробензил)метилкарбамінової кислоти трет-бутиловий естер. За методикою подібною описаній вище для аналогічного бензилпохідного 338, 3-метокси-4-нітробензилбромід алкілували метиламіном і одержаний другий амін захищали як Вос похідне. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,84 (д, J=8,61Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,87 (д, J=8,61Гц, 1H), 4,46 (с, 2H), 3,95 (с, 7H), 2,85 (с, 3H), 1,53 (с, 9H).

Стадія 3: (4-Аміно-3-метоксибензил)метилкарбамінової кислоти трет-бутиловий естер. В 250мл апараті Парра 0,98г (3,5ммоль) (3-метокси-4-нітробензил)метилкарбамінової кислоти трет-бутилового естеру в 40мл етанолу гідрували при 2атм над 300мг 10% Pd на вугіллі протягом 15 хвилин. Каталізатор видаляли фільтруванням через скляний фільтр і фільтрат концентрували одержуючи неочищений продукт як світло-жовте масло. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,69 (м, 3H), 3,95 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,8 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 1,51 (с, 9H).

Стадія 4+5: 1-(2-Метокси-4-метиламінометилфеніл)-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина. Розчин (4-аміно-3-метоксибензил)метилкарбамінової кислоти трет-бутилового естеру перетворювали у сечовину згідно з загальною методикою конденсації дифенілфосфорилазиду для сполуки 336. Вос-групу видаляли як описано вище для сполуки 338. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 9,91 (с, 2H), 8,78 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,07 (д, J=8,61Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,85 (д, J=8,61Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,59 (с, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,26 (с, 3H). МС ХІАТ-поз., M+1=301,8.

Сполука 340



1-{4-[(Бензилметиламіно)метил]-2-метоксифеніл}-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

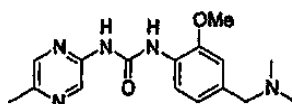
Стадія 1: N-Бензил-N-(3-метокси-4-нітробензил)метиламін. Розчин N-метилбензиламін алкілували 3-метокси-4-

нітробензилбромідом як описано вище для сполуки 338. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,83 (д, J=8,6Гц, 1H), 7,35 (с, 4H), 7,26 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,01 (д, J=7,04Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,55 (с, 4H), 2,22 (с, 3H).

Стадія 2: 4-[(Бензилметиламіно)метил]-2-метоксифеніламін. Загальна методика відновлення боридом нікелю: До розчину, що перемішується, гексагідрату хлориду нікелю (820мг, 3,45ммоль) в 12мл EtOH і 3мл ТГФ, при 0°C, додавали NaBH<sub>4</sub> (130мг, 3,45ммоль). Одержану чорну суспензію перемішували при 0°C і в цей час додавали

N-бензил-(3-метокси-4-нітробензил)метиламін як розчин в 5мл ТГФ. Через декілька хвилин декількома порціями протягом 10 хвилин додавали 260мг NaBH<sub>4</sub> і реакційну суміш надалі залишали нагріватись до кімнатної температури. Через 2г, ТШХ показала повне перетворення у новий більш полярний продукт. В цей час додавали 1,5мл 5% NH<sub>4</sub>OH і реакцію перемішували протягом приблизно 10хв до утворення чорних гранул. Реакцію фільтрували через скляний фільтр і промивали ТГФ. Прозорий безбарвний фільтрат концентрували до приблизно 1/4 об'єму, розводили 30мл води і екстрагували EtOAc (3×30мл). Об'єднані екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над MgSO<sub>4</sub> і фільтрували через тонкий шар силікагелю і концентрували у вакуумі одержуючи 575мг (65%) бажаного продукту як майже білу-тверду речовину. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,2-7,4 (м, 5H), 7,85 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,74 (д, J=8,2Гц, 1H), 6,66 (д, J=8,2Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,73 (ш с, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,45 (с, 2H), 2,18 (с, 3H). МС (хіат-поз) M+1=256,9.

Стадія 3: 1-{4-[(Бензилметиламіно)метил]-2-метоксифеніл}-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина. В 50мл круглодонній колбі, 5-метилпіразин-2-карбовову кислоту (250мг, 1,8ммоль) і діізопропілетиламін (330мкл, 1,9ммоль) в 20мл толуолу, перемішували в атмосфері азоту до розчинення кислоти. Дифенілфосфорилазид (523мг, 1,9ммоль) додавали і розчин нагрівали при 90°C. Через 20 хвилин виділення азоту закінчувалось і розчин темнів до карамельного кольору. Реакцію охолоджували до 65°C і додавали 4-[(бензилметиламіно)метил]-2-метоксифеніламін (486мг, 1,9ммоль), як розчин в 5мл толуолу. Реакцію залишали перемішуватись при 65°C протягом 6г і потім охолоджували до кімнатної температури, розводили 30мл EtOAc, і промивали 15мл 5% NH<sub>4</sub>OH. Водну фазу екстрагували EtOAc (2×20мл) і об'єднані органічні розчини промивали 30мл насиченого водного розчину хлориду натрію, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою флеш хроматографії одержуючи 285мг (40%) бажаного продукту, який в подальшому очищали розтиранням з діетиловим етером. Тпл.=142-143°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,33 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,27 (д, J=8,61Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,2-7,4 (м, 5H), 6,96 (д, J=7,83Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,53 (с, 4H), 2,53 (с, 3H), 2,22 (с, 1H). <sup>13</sup>C ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 153,70, 149,03, 147,48, 147,4, 145,99, 138,73, 137,38, 134,81, 129,19, 128,42, 127,16, 121,89, 119,81, 111,05, 104,49, 94,98, 87,22, 61,81, 56,37, 42,5. МС (хіат-поз) M+1=392,0.

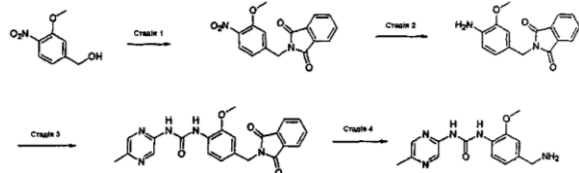


1-(4-Диметиламінометил-2-метоксифеніл)-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

Стадія 1: (3-Метокси-4-нітробензил)диметиламін. Згідно з способом описаним вище для сполуки 338, 3-метокси-4-нітробензилбромід обробляли диметиламіном одержуючи бажаний продукт.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,86 (д,  $J=7,8\text{Гц}$ , 1Н), 7,3 (с, 1Н), 6,98 (д,  $J=8,6\text{Гц}$ , 1Н), 4,01 (с, 3Н), 3,5 (с, 2Н), 2,3 (с, 6Н).

Стадія 2: 4-Диметиламінометил-2-метоксифеніламін. Згідно з нікель-боридною методикою описаною для сполуки 340 вище, (3-метокси-4-нітробензил)диметиламін, відновлювали до відповідного аніліну і використовували на наступній стадії без аналізу.

Стадія 3: 1-(4-Диметиламінометил-2-метоксифеніл)-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина. Згідно до методики дифенілфосфорилазиду описаної вище для сполуки 336, 4-диметиламінометил-2-метоксифеніламін перетворювали у (5-метилпіразин-2-іл)сечовину. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ТШХ, використовуючи в якості елюенту 5%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $d_6\text{-DMF}$ ):  $\delta$  11,21 (с, 1Н), 8,95 (с, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 8,21 (д,  $J=7,83\text{Гц}$ , 1Н), 8,04 (с, 1Н), 7,01 (с, 1Н), 6,89 (д,  $J=7,83\text{Гц}$ , 1Н), 3,98 (с, 3Н), 3,92 (с, 2Н), 2,26 (с, 3Н), 2,24 (с, 6Н). МС ХІАТ-поз.,  $M+1=316,0$ . Сполука 342



1-(4-Амінометил-2-метоксифеніл)-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

Стадія 1: 2-(3-Метокси-4-нітробензил)ізоіндол-1,3-діон. До 250мл круглодонної колби, що містить 10г (55 ммоль) 4-нітро-3-метоксибензилового спирту в 150мл ТГФ при  $0^\circ\text{C}$  додавали діетилазодикарбоксилат (8,03г, 54,6ммоль, 1ек.) і трифенілфосфін (15,0г, 57,3ммоль) після чого 11,6г фталіміду (57,3ммоль). Реакційну суміш залишали поступово нагріватись до кімнатної температури протягом ночі. Утворювався білий осад і його збирали фільтруванням з відсмоктуванням. Перекристалізували з ацетонітрилу одержуючи 13,8г (81%) бажаного продукту.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $d_6\text{-DMF}$ ):  $\delta$  7,79 (м, 5Н), 7,19 (с, 1Н), 7,08 (д,  $J=8,80\text{Гц}$ , 1Н), 4,91 (с, 2Н), 3,87 (с, 3Н).

Стадія 2: 2-(4-Аміно-3-метоксибензил)ізоіндол-1,3-діон. В 500мл колбі Парра, частково розчинену суспензію 2-(3-метокси-4-нітробензил)ізоіндол-1,3-діону (1,50г, 4,80ммоль) в 100мл  $\text{EtOH}$  і 30мл ТГФ гідрували над 250мг 10%  $\text{Pd-C}$  при 2,5атм протягом 1г. Каталізатор видаляли фільтруванням че-

рез скляний фільтр і прозорий світло-жовтий фільтрат концентрували у вакуумі. Продукт промивали 30мл діетилового етеру і збирали фільтруванням з відсмоктуванням одержуючи 1,28г (95%) аніліну як добрі світло-зелені голки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,82 (м, 2Н), 7,81 (м, 2Н), 6,93 (с, 1Н), 6,9 (д,  $J=7,8\text{Гц}$ , 1Н), 6,63 (д,  $J=7,8\text{Гц}$ , 1Н), 4,74 (с, 2Н), 3,84 (с, 3Н).

Стадія 3: Загальний спосіб конденсації ацилазиду

1-[4-(1,3-Діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-ілметил)-2-метоксифеніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина. В 50мл круглодонній колбі, розчин 5-метилпіразин-2-карбонілазиду (510мг, 3,15ммоль) в 15мл безводного толуолу перемішували в атмосфері азоту. Реакційну колбу опускали в  $90^\circ\text{C}$  масляну баню і внутрішню температуру підтримували в межах  $90^\circ\text{C}$ , вивільнення  $\text{N}_2$  було очевидним і розчин починав темніти. Через 20хв виділення газу завершувалось і розчин темнів до карамельного кольору. Реакційну колбу переносили на  $65^\circ\text{C}$  баню і додавали 2-(4-аміно-3-метоксибензил)ізоіндол-1,3-діон (884мг, 3,15ммоль) суспендований в толуолі (5мл). Реакцію перемішували при  $65^\circ\text{C}$  протягом 6г, потім охолоджували до кімнатної температури. Продукт, що випадав, з розчину після охолодження до кімнатної температури збирали фільтруванням з відсмоктуванням.

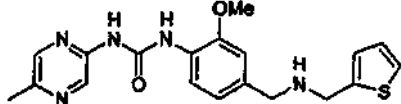
У випадках коли продукт не випадав з реакційної суміші, проводили на ступню обробку: Після охолодження до кімнатної температури, коричневий розчин розводили 5% вод.  $\text{NH}_4\text{OH}$  і екстрагували  $\text{EtOAc}$  (3х). Об'єднані екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували. Залишок потім очищали за допомогою флеш хроматографії з прийнятною системою розчинників.

Стадія 4: 1-(4-Амінометил-2-метоксифеніл)-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина. В 100мл круглодонній колбі, суспензію 1-[4-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-ілметил)-2-метоксифеніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовини (620мг, 1,48ммоль) в 22мл  $\text{EtOH}$ , в атмосфері азоту, нагрівали, з перемішування, до  $70^\circ\text{C}$ . Додавали моногідрат гідразину (1,4мл) і реакцію перемішували при  $70^\circ\text{C}$ . Через 10 хвилини, реакція ставала повністю гомогенним розчином карамелевого кольору. Через декілька хвилини, продукт починав випадати з розчину. Через 20хв реакцію охолоджували до кімнатної температури, і білу тверду речовину збирали фільтруванням з відсмоктуванням. Неочищений продукт, який містив деяку кількість фталгідрозид біпродукту, переносили в 80мл  $\text{EtOAc}$  і промивали водою (3х20мл). Промивні води екстрагували 30мл  $\text{EtOAc}$  і об'єднані органічні розчини промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували у вакуумі одержуючи 400мг, (94%) бажаного аміну. Тпл.= $168\text{-}169^\circ\text{C}$   $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $d_6\text{-DMF}$ ):  $\delta$  9,88 (ш с, 2Н), 8,78 (с, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 8,05 (д,  $J=8,2\text{Гц}$ , 1Н), 7,05 (с, 1Н), 6,85 (д,  $J=8,1\text{Гц}$ , 1Н), 3,89 (с, 3Н), 3,68 (с, 2Н), 2,42 (с, 3Н) 1,80 (ш с, 2Н,  $\text{NH}_2$ ). МС (ХІАТ-поз.)  $M-17$  ( $-\text{NH}_3$ )= $270,1$  ХІАТ-нег.  $M-1$ = $285,8$ .

Апкілпохідні Сполуки 342

Сполука 343

153

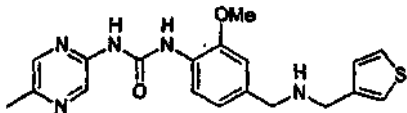


Розчин 1-(4-амінометил-2-метокси-феніл)-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовини (0,25ммоль, 1,0ек.) і 1мл триметилортоформіату в 4мл MeOH перемішували при кімнатній температурі, потім додавали тіофен-2-карбоксальдегід (2,5ммоль, 10ек.) і суміш нагрівали при 80°C. Через 18г реакцію охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Одержаний імін переносили в 5мл безводного MeOH і перемішували при 0°C. Додавали боргідрид натрію (0,75ммоль, 3ек.) і реакцію перемішували при 0°C протягом 30 хвилин і потім розводили 2мл води і розділяли між 50мл EtOAc і 30мл нас. NaHCO<sub>3</sub>. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Якщо необхідно, продукт очищали за допомогою флеш хроматографії, використовуючи в якості елюенту прийнятну MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> суміш.

1-(2-Метокси-4-((тіофен-2-ілметил)аміно)метил)феніл-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 10,01 (с, 2H), 8,79 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,17 (д, J=8,61Гц, 1H), 7,59 (д, J=6,26Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,15 (м, 2H), 7,05 (с, 1H), 6,97 (д, J=8,61Гц, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,88 (с, 1H), 3,78 (с, 1H), 2,43 (с, 3H). МС ХІАТ-поз. Не визначили молекулярний іон.

Сполука 344

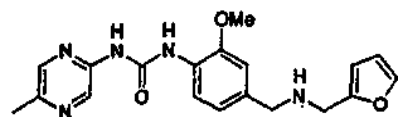


Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 343 використовуючи тіофен-3-карбоксальдегід.

1-(2-Метокси-4-((тіофен-3-ілметил)аміно)метил)феніл-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 9,92 (с, 2H), 8,78 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,07 (д, J=7,81Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,3 (с, 1H), 7,11 (д, J=4,88Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,87 (д, J=7,81Гц, 1H), 3,9 (с, 3H), 3,67 (с, 2H), 3,65 (с, 2H), 2,42 (с, 3H). МС ХІАТ-нег. M-1=382,0.

Сполука 345



Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 343 використовуючи фурфурал.

1-(4-((Фуран-2-ілметил)аміно)метил)-2-метоксифеніл-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

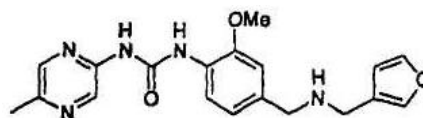
<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, MeOD): δ 8,57 (с, 1H), 8,2 (с, 1H), 8,1 (д, J=8,61Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,88 (д, J=8,61Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 6,27 (с, 1H),

76977

154

3,96 (с, 3H), 3,74 (с, 2H), 3,71 (с, 2H), 2,48 (с, 3H). МС ХІАТ-нег. M-1=366,0.

Сполука 346

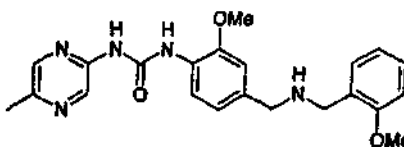


Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 343 використовуючи фуран-3-карбоксальдегід.

1-(4-((Фуран-3-ілметил)аміно)метил)-2-метоксифеніл-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, MeOD): δ 8,58 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,13 (д, J=7,83Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,91 (д, J=7,04Гц, 1H), 6,5 (с, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,78 (с, 2H), 3,69 (с, 2H), 2,49 (с, 3H). МС ХІАТ-нег. M-1=366,0.

Сполука 347

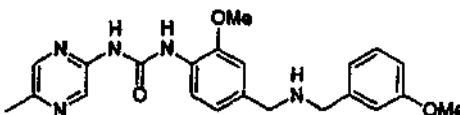


Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 343 використовуючи 2-метоксибензальдегід.

1-(2-Метокси-4-((2-метоксибензиламіно)метил)феніл)-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,3 (с, 1H), 9,97 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,22 (д, J=7,83Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,28 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 6,88 (м, 3H), 4,08 (с, 1H), 3,93 (с, 5H), 3,81 (с, 5H), 2,5 (с, 3H). МС ХІАТ-поз., M+1=407,8.

Сполука 348

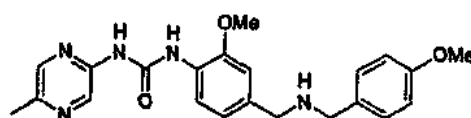


Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 343 використовуючи 3-метоксибензальдегід.

1-(2-Метокси-4-((3-метоксибензиламіно)метил)феніл)-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 8,57 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,11 (д, J=8,61Гц, 1H), 7,22 (т, J=7,83Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,91 (м, 3H), 6,83 (д, J=8,61Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,75 (с, 4H), 2,48 (с, 3H). МС ХІАТ-нег. M-1=406,0.

Сполука 349



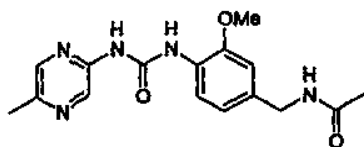
Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 343 використовуючи 4-

метоксибензальдегід.

1-{2-Метокси-4-[(4-метоксибензиламіно)метил]феніл}-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО): δ 9,91 (с, 2H), 8,78 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,07 (д, J=7,81Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,78Гц, 2H), 7,03 (с, 1H), 6,88 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,62 (с, 2H), 3,6 (с, 2H), 2,42 (с, 3H). МС ХІАТ-поз., М+1=407,9.

Ацилпохідні  
Сполука 350

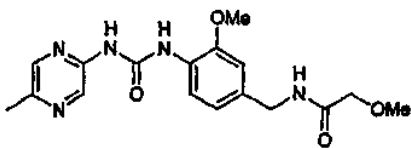


Розчин 1-(4-амінометил-2-метоксифеніл)-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовини (100мг, 0,35ммоль) в 30мл ТГФ і 15мл водного NaHCO<sub>3</sub>, обробляли 3,7ммоль, (1,05ек.) ацетилхлоридом. Біфазну реакційну суміш інтенсивно перемішували при кімнатній температурі і через 2 г розводили 10мл води і екстрагували EtOAc (3×20мл). Об'єднані екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над MgSO<sub>4</sub> і фільтрували через тонкий шар силікагелю. Фільтрат концентрували і одержаний залишок розтирали з діетиловим етером. Якщо необхідно, наступну очистку проводили за допомогою флеш хроматографії, використовуючи в якості елюенту прийнятну систему розчинників метанол-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

N-{3-Метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензил}ацетамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО): δ 9,92 (с, 2H), 8,75 (с, 1H), 8,28 (т, J=5,87Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,07 (д, J=8,61Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,78 (д, J=8,61Гц, 1H), 4,19 (с, 1H), 4,18 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,4 (с, 3H), 1,85 (с, 3H). МС ЕСІ-поз. М+1=330,2.

Сполука 351

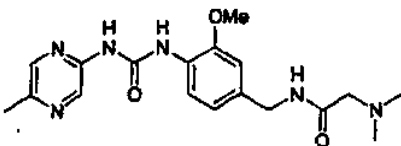


Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 350 використовуючи метоксиацетилхлорид.

2-Метокси-N-{3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензил}ацетамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО): δ 9,51 (с, 2H), 8,34 (с, 1H), 7,89 (т, J=6,26Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,65 (д, J=7,83Гц, 1H), 6,54 (с, 1H), 6,38 (д, J=7,83Гц, 1H), 4,2 (с, 1H), 4,19 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 3,29 (с, 3H), 2,35 (с, 3H). МС ХІАТ-поз., М+1=359,9.

Сполука 352

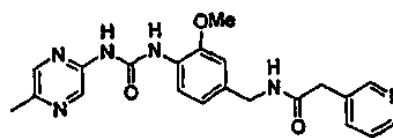


Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 350 використовуючи диметиламіноацетилхлорид.

2-Диметиламіно-N-{3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензил}ацетамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, MeOD): δ 8,56 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,09 (д, J=7,83Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,86 (д, J=7,83Гц, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,03 (с, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,3 (с, 6H). МСХІАТ-нег. М-1=370,9.

Сполука 353

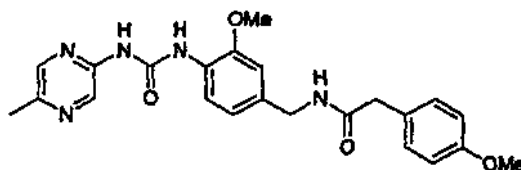


Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 350 використовуючи 2-(2-піридил)ацетилхлорид.

N-3-Метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензил-2-піридин-2-ілацетамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО): δ 9,94 (с, 2H), 8,77 (с, 1H), 8,63 (т, J=5,87Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,44 (д, J=6,26Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,08 (д, J=7,83Гц, 1H), 7,7 (д, J=10,17Гц, 1H), 7,35 (к, J=5,74Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,79 (д, J=9,39Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,53 (с, 2H), 2,42 (с, 3H). МС ХІАТ-поз. М+1=407,1.

Сполука 354

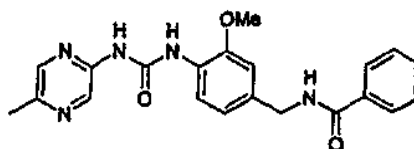


Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 350 використовуючи 2-(4-метоксифеніл)ацетилхлорид.

N-{3-Метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензил}-2-(4-метоксифеніл)ацетамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО): δ 9,94 (с, 2H), 8,77 (с, 1H), 8,54 (т, J=4,7Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,08 (д, J=7,83Гц, 2H), 7,89 (м, 1H), 7,22 (т, J=7,83Гц, 1H), 6,89 (с, 3H), 4,25 (с, 1H), 4,23 (с, 1H), 3,8 (с, 3H), 3,73 (с, 2H), 3,45 (с, 2H), 2,42 (с, 3H). МС (хіат-поз) М+1=436,2.

Сполука 355



Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 350 використовуючи бензоїлхлорид.

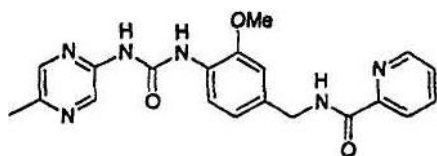
N-{3-Метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензил}бензамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО): δ 9,95 (с, 2H), 9,02 (т, J=5,48Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,1 (д,

157

$J=8,61\text{Гц}$ , 1H), 7,9 (д,  $J=7,83\text{Гц}$ , 2H), 7,48 (м, 3H), 7,04 (с, 1H), 6,88 (д,  $J=10,17\text{Гц}$ , 1H), 4,46 (с, 1H), 4,44 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,42 (с, 3H). МС ХІАТ-поз.,  $M+1=391,9$ .

Сполука 356

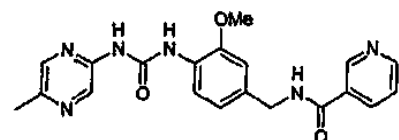


Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 350 використовуючи піридин-2-карбонілхлорид.

Піридин-2-карбонової кислоти 3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензиламід

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $d_6$ -ДМСО):  $\delta$  9,94 (с, 2H), 9,29 (т,  $J=6,26\text{Гц}$ , 1H), 8,77 (м, 1H), 8,65 (м, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,05 (м, 3H), 7,61 (м, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,89 (д,  $J=8,61\text{Гц}$ , 1H), 4,47 (с, 1H), 4,45 (с, 1H), 3,88 (с, 1H), 2,42 (с, 3H). МС ХІАТ-поз. не детектується молекулярний іон.

Сполука 357

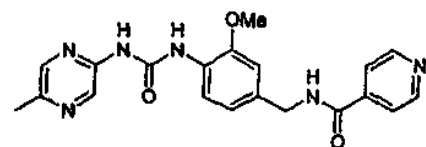


Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 350 використовуючи нікотиніолхлорид.

N-{3-Метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензил}нікотинамід

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $d_6$ -ДМСО):  $\delta$  10 (с, 2H), 9,26 (т,  $J=5,87\text{Гц}$ , 1H), 9,11 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,77 (д,  $J=4,7\text{Гц}$ , 1H), 8,27 (с, 2H), 8,16 (д,  $J=7,83\text{Гц}$ , 1H), 7,58 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,95 (д,  $J=8,61\text{Гц}$ , 1H), 4,53 (с, 1H), 4,51 (с, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,47 (с, 3H). МС ХІАТ-поз.,  $M-1=397,9$ .

Сполука 358



Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 350 використовуючи ізонікотиніолхлорид.

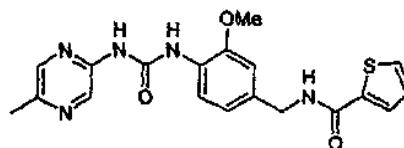
N-{3-Метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензил}ізонікотинамід

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $d_6$ -ДМСО):  $\delta$  9,92 (с, 2H), 9,27 (т,  $J=5,87\text{Гц}$ , 1H), 8,74 (с, 1H), 8,71 (д,  $J=6,3\text{Гц}$ , 2H), 8,18 (с, 1H), 8,08 (д,  $J=8,6\text{Гц}$ , 1H), 7,77 (д,  $J=6,3\text{Гц}$ , 2H), 7 (с, 1H), 6,86 (д,  $J=8,6\text{Гц}$ , 1H), 4,44 (с, 1H), 4,43 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,39 (с, 3H). МС ХІАТ-поз. не детектується молекулярний іон.

Сполука 359

76977

158

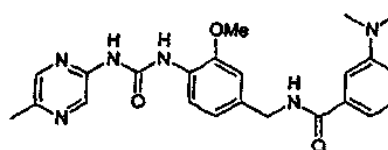


Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 350 використовуючи тіофен-2-карбонілхлорид.

Тіофен-2-карбонової кислот 3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензиламід

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $d_6$ -ДМСО):  $\delta$  9,96 (с, 2H), 9,03 (т,  $J=6,26\text{Гц}$ , 1H), 8,78 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,11 (д,  $J=7,83\text{Гц}$ , 1H), 7,82 (д,  $J=4,7\text{Гц}$ , 1H), 7,77 (д,  $J=3,91\text{Гц}$ , 1H), 7,16 (д,  $J=3,91\text{Гц}$ , 1H), 7,03 (с, 1H), 6,88 (д,  $J=10,17\text{Гц}$ , 1H), 4,43 (с, 1H), 4,42 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,42 (с, 3H). МС ХІАТ-поз.,  $M-1=397,9$ .

Сполука 360

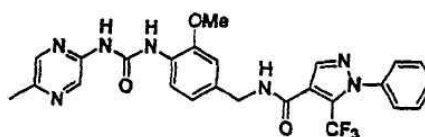


Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 350 використовуючи 4-диметиламіно-2-карбонілхлорид.

3-Диметиламіно-N-{3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензил}бензамід

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $d_6$ -ДМСО):  $\delta$  9,94 (с, 2H), 8,9 (т,  $J=5,87\text{Гц}$ , 1H), 8,77 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,09 (д,  $J=8,61\text{Гц}$ , 1H), 7,26 (т,  $J=7,83\text{Гц}$ , 1H), 7,2 (с, 2H), 7,02 (с, 1H), 6,87 (д,  $J=8,61\text{Гц}$ , 2H), 4,44 (с, 1H), 4,42 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,93 (с, 6H), 2,42 (с, 3H). МС ХІАТ-поз.,  $M+1=434,9$ .

Сполука 361



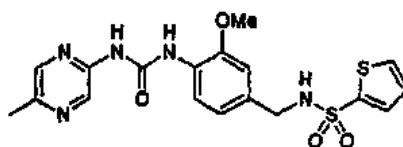
Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 350 використовуючи 1-феніл-4-трифторметил-1H-піразол-3-карбонілхлорид.

1-Феніл-4-трифторметил-1H-піразол-3-карбонової кислоти 3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензиламід

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $d_6$ -ДМСО):  $\delta$  9,96 (с, 2H), 9,09 (т,  $J=6,26\text{Гц}$ , 1H), 8,78 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,12 (д,  $J=7,83\text{Гц}$ , 1H), 7,59 (м, 6H), 7,02 (с, 1H), 6,89 (д,  $J=8,61\text{Гц}$ , 1H), 4,43 (с, 1H), 4,42 (с, 1H), 3,9 (с, 3H), 2,42 (с, 3H). МС ТІС-поз.  $M+1=526,2$ .

Сульфонільовані похідні

Сполука 362

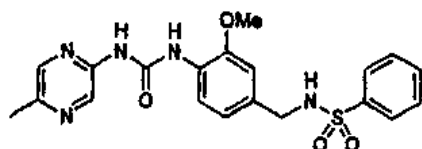


Одержували розчин 1-(4-амінометил-2-метоксибеніл)-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовини (0,25ммоль, 1,0ек.), 4-диметиламінопіридину (5мг), діізопропілетиламіну (36мг, 0,275ммоль, 1,1ек.) в ТГФ (5мл) і додавали тіофен-2-сульфонілхлорид (0,275ммоль, 1,1ек.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24г. Реакційну суміш розділяли між EtOAc (75мл) і нас. NaHCO<sub>3</sub>. Після розділення шарів, органічний шар промивали водою, насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш хроматографії використовуючи в якості елюенту 5% MeOH в дихлорметані і розтирали з ефіром одержуючи чистий продукт.

Тіофен-2-сульфонової кислоти 3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензиламід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 9,96 (с, 2H), 8,77 (с, 1H), 8,33 (т, J=7,04Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,07 (д, J=7,83Гц, 1H), 7,93 (д, J=4,7Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,18 (т, J=3,91Гц, 1H), 6,9 (с, 1H), 6,8 (т, J=7,04Гц, 1H), 4,05 (с, 1H), 4,03 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,51 (с, 3H). МС ХІАТ-поз., M+1=433,9.

Сполука 363

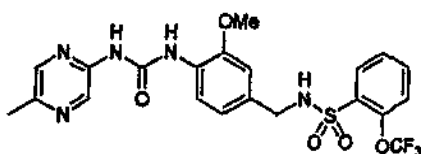


Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 362 використовуючи бензолсульфонілхлорид.

N-{3-Метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензил}бензолсульфонамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 9,95 (с, 2H), 8,77 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,13 (т, J=6,26Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,61Гц, 1H), 7,81 (д, J=7,04Гц, 2H), 7,58 (м, 3H), 6,85 (с, 1H), 6,77 (д, J=8,61Гц, 1H), 3,96 (с, 1H), 3,95 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,42 (с, 3H). МС ХІАТ-поз., M+1=428,2.

Сполука 364

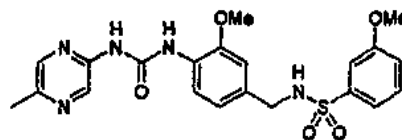


Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 362 використовуючи 2-трифторметоксибензолсульфонілхлорид.

N-{3-Метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензил}-2-трифторметоксибензолсульфонамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 9,94 (с, 2H), 8,77 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,02 (д, J=8,61Гц, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,72 (т, J=7,83Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,83Гц, 2H), 6,88 (с, 1H), 6,75 (д, J=10,17Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,42 (с, 3H). МС ХІАТ-поз., M+1=512,0.

Сполука 365

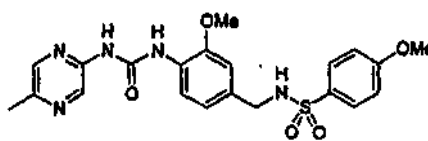


Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 362 використовуючи 3-метоксибензолсульфонілхлорид.

3-Метокси-N-{3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензил}бензолсульфонамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 9,92 (с, 2H), 8,73 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,01 (д, J=7,83Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,83Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,83Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,14 (м, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,74 (д, J=7,83Гц, 1H), 3,93 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 2,38 (с, 3H). МС ХІАТ-поз., M+1=458,0.

Сполука 366

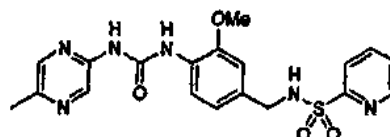


Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 362 використовуючи 4-метоксибензолсульфонілхлорид.

4-Метокси-N-{3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензил}бензолсульфонамід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 9,93 (с, 2H), 8,74 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,02 (д, J=8,61Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,69 (д, J=8,61Гц, 2H), 7,05 (д, J=9,39Гц, 2H), 6,81 (с, 1H), 6,74 (д, J=7,83Гц, 1H), 3,88 (с, 2H), 3,79 (с, 6H), 2,39 (с, 3H). МС ХІАТ-поз., M+1=458,2.

Сполука 367



Одержували згідно з загальною методикою описаною для сполуки 362 використовуючи піридин-2-сульфонілхлорид.

Піридин-2-сульфонової кислоти 3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензиламід

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 9,91 (с, 2H), 8,74 (с, 1H), 8,68 (д, J=4,7Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,99 (м, 2H), 7,86 (д, J=7,83Гц, 1H), 7,6 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,74 (д, J=8,61Гц, 1H), 4,1 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,32 (с, 1H), 2,38 (с, 3H). МС ХІАТ-поз., M+1=428,9.

Додатковими переважними сполуками представлено винаходу є

N-(2-диметиламіно-1-фенілетил)-3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензамін;

N-(1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)-3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензамід;

N-(3-R-1-циклогексилметилпіролідін-3-іл)-3-метокси-4-[3-(5-метилпіразин-2-іл)уреїдо]бензамід;

1-[2-(2-диметиламіноетокси)-5-метилфеніл]-3-піразин-2-ілсечовина;

1-[2-(3-диметиламінопропокси)-5-метилфеніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина;

1-(5-метилпіразин-2-іл)-3-[5-метил-2-(піридин-



3-ілметокси)феніл]сечовина;  
 1-[2-(2-диметиламіно-1-диметиламінометилетокси)-5-метилфеніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина;  
 1-[5-метил-2-(2-S-1-метилпіролідин-2-ілметокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина;  
 1-[5-метил-2-[2-(1-метилпіролідин-2-іл)етокси]феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина;  
 1-[5-метил-2-(1-метилпіперидин-4-ілокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина;  
 1-[5-метил-2-(3-(S)-1-метилпіперидин-3-ілметокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина;  
 1-[5-метил-2-(3-(R)-1-метилпіперидин-3-ілметокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина;  
 1-[5-метил-2-(1-метилпіперидин-2-ілметокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина;  
 1-[5-метил-2-(1-метилпіперидин-3-ілокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина;  
 1-[5-метил-2-(1-метилпіперидин-3-ілметокси)феніл]-3-хіноксалін-2-ілсечовина;  
 1-[5-метил-2-(піперидин-3-ілметокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина;  
 1-[5-фтор-2-(1-метилпіперидин-3-ілметокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина;  
 1-[5-фтор-2-(1-метилпіперидин-4-ілокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина;  
 1-[4-фтор-2-(1-метилпіперидин-4-ілокси)феніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина;  
 1-(2-метокси-4-метиламінометилфеніл)-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина;  
 1-(4-[[фуран-3-ілметил]аміно]метил)-2-метоксифеніл]-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина; і  
 1-(2-метокси-4-[(4-метокси-бензиламіно)метил]феніл)-3-(5-метилпіразин-2-іл)сечовина.

#### Приклад 15

##### Визначення Chk1 інгібіторів

Ідентифікували і клонували кДНК людської Chk1 як було описано раніше в Міжнародній заявці №PCT/US98/18558, що подана 4 вересня 1998. FLAG® мітку вводили у фрейм з амінокінця повнодовжньої Chk1. '5' праймер містить EcoRI сайт, Kozak послідовність і також кодує FLAG® мітку для спорідненого очищення використовуючи антитіло M2 (Sigma, Saint Louis, Ill.). 3' праймер кодує Sail сайт. PCR-підсилений фрагмент клонували в pCI-Neo як EcoRI-Sall фрагмент (Invitrogen, Carlsbad, Calif.), потім субклонували як EcoRI-NotI фрагмент в pFastBac1 (Gibco-BRL, Bethesda, Md.). Одержували рекомбінантний бациловірус як описано в GibcoBRL Bac-to-Bac керівництві і використовували для інфекування Sf-9 клітин, що вирощують в CCM3 середовищі (HyClone Laboratories, Logan, Utah) для експресування FLAG®-міченого Chk1 протеїну.

FLAG®-мічений Chk1 очищали з вимороженого залишку бациловірус-інфікованих SF9 клітин. Залишок заморожених клітин змішували з еквівалентним об'ємом 2x лізисного буферу, що містить 100мМ Tris-HCl pH 7,5, 200мМ NaCl, 50мМ В-гліцерофосфату, 25мМ NaF, 4мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,5мМ EGTA, 0,2% TWEEN®-20, 2мМ ванадату натрію, 2мМ DTT і коктейль інгібіторів протеази (Complete mini, Boehringer Mannheim 2000 catalog #1836170). Потім клітини 20 разів доунседували розрихлюючим пестиком даунс-гомогенізатора і центрифугу-

вали при 48,400xg протягом 1 години. M2 спорідненість попередньо промивали 10 колоночними об'ємами 50мМ гліцину pH 3,5 після чого 20мМ Tris pH 7,5, альтернативно 150мМ NaCl три рази і закінчували промивання Tris NaCl. Колонку потім промивали 25 колоночними об'ємами 20мМ Tris pH 7,5, 150мМ NaCl, 0,1% TWEEN®-20, 1мМ EGTA, 1мМ EDTA і 1x набором мініпротеазних таблеток. Очищені лізати потім закріплювали на M2 спорідненій смолі в партії при 4°C протягом 4 годин. Суміш смоли і лізату потім виливали у колонку і потік з неї збирали. Смоли промивали 10 колоночними об'ємами 20мМ Tris pH 7,5, 150мМ NaCl і 3мМ N-октилглікозиду. FLAG®-мічену Chk1 потім елюювали з колонки 6 колоночними об'ємами холодного 20мМ Tris pH 7,5, 150мМ NaCl, 3 мМ N-октилглікозиду, що містить 0,5мг/мл FLAG® пептиду (Sigma, 2000 Catalog # F-3290). Три фракції збирали аналізуючи присутність FLAG-міченого Chk1.

Протеїнкіназу використовували для удосконалення дослідження активності Chk1 кінази, що включає 100нг очищеного FLAG®-Chk1 (150пмоль ATP/хв), 20мкМ Cdc25C пептиду (H-leu-tyr-arg-ser-pro-ser-met-pro-glu-asn-leu-asn-arg-arg-arg-arg-OH) (SEQ ID NO:1), 400мкМ ATP, 2мкCi [<sup>32</sup>P]-gATP, 20мМ Hepes pH 7,2, 5мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,1% NP40 і 1мМ DTT. Це дослідження використовували для визначення мінімально приблизно 100000 молекул інгібітору. Реакції ініціювали додаванням ATP-вмісної реакційної суміші і проведення її при кімнатній температурі протягом 10хв. Реакцію зупиняли шляхом додавання фосфорної кислоти (150мМ кінцева концентрація) і переносили до фосфоцелюлозних дисків. Фосфоцелюлозні диски промивали п'ять разів 150мМ фосфорної кислоти і сушили на повітрі. Додавали сцинтиляційну рідину і диски підраховували в сцинтиляційному лічильнику Валлака. За допомогою дослідження визначали кількість інгібіторів Chk1, що мали IC<sub>50</sub> значення в інтервалі 1-100мкМ.

#### Приклад 16

##### Селективні інгібітори Chk1 кінази

Chk1 інгібітори винаходу досліджували на селективність до одного або більшої кількості протеїнкіназ, тобто, ДНК-ПК, Cdc2, Казеїнкіназа I (CKI), Chk2, p38, MAP кіназа, Протеїнкіназа A (PKA) і кальцій-калмодулін протеїнкіназа II (CaM KII). Методика дослідження для всіх цих кіназ, за винятком Chk2, були описані раніше в літературі, включаючи попередню заявку на патент US №60/229,899, що подана 1 вересня 2000, і заявка на патент US №08/184,605, що подана 21 січня 1994, обидві з яких включені сюди як посилання. Активність сполук проти Chk2 досліджували як показано далі: 128нг очищеної His-міченої Chk2 інкубували з до 100мМ Chk1 ігібітором в присутності 4мМ ATP, 1мCi [<sup>32</sup>P]-g-ATP, 20мМ Hepes pH 7,5, 5мМ MgCl<sub>2</sub> і 0,25% NP40 протягом 20 хвилин при кімнатній температурі. Реакцію завершували з кінцевою концентрацією 150мМ фосфорної кислоти і 5/8 реакційної суміші переносили до фосфоцелюлозних дисків. Диски промивали п'ять разів 150мМ фосфорної кислоти і сушили на повітрі. Додавали сцинтилят і підраховували радіоактивність використовуючи бета-лічильник Валлака. p38 MAP кіназу,

PKA, CaM KII і Cdc2 одержували від New England Biolabs, і дослідження проводили згідно з інструкцією виробника використовуючи 4-50мкМ АТФ і тестованих концентраціях Chk1 інгібітору до 100мкМ. Всі досліджені інгібітори показали, принаймні, 5-кратну селективність до Chk1 порівняно з іншими ферментами.

#### Приклад 17

Chk1 інгібітори блокують Chk1 функцію в клітинах

Chk 1 активуються у відповідь на іонізуючу радіацію і деякі хімічні ДНК ушкоджуючі агенти. В присутності ушкодження ДНК, Chk1 активуються і викликають затримку клітинного циклу. В клітинах ссавців, найкраще охарактеризованим затримувачем клітинного циклу, що викликається Chk1, є G2 затримувач. Активування Chk1 через ушкодження ДНК призводить до фосфорилування і інактивації Cdc25C, подвійної специфічної фосфатази, що нормально дефосфорилується циклін B/cdc2, як розвиток клітини при мітозі [Funari et al., Science, Sep. 5, 1997; 277(5331)1495-7; Sanchez et al.; Matsuoka et al.; і Blasina et al.]. Це негативне регулювання активності Cdc2 викликає затримку клітинного циклу для запобігання утворення клітин, що вступають в мітоз в присутності ушкодження ДНК або нереплікованої ДНК. Таким чином, інгібування Chk1 дозволяє клітинам розпочати процес клітинного циклу при наявності ушкодження ДНК нереплікованої ДНК.

Встановлення, що інгібітори Chk1 перешкоджають Chk1 функції в клітинах, інгібітори досліджували в молекулярно клітинних дослідженнях. Оскільки Chk1 показали фосфорилування Cdc25C in vitro, вказує, що вона негативно регулюється циклін B/cdc2 у відповідь на ушкодження ДНК, аналізували здатність Chk1 інгібіторів збільшувати активність ЦиклінB/ccdc2. Експеримент проводили як показано далі: клітини HeLa опромінювали 800рад і інкубували протягом 7 годин при 37°C. Оскільки ці клітини є функціонально р53 негативними, вони винятково затримують G2. Потім, додавали нокодазол до концентрації 0,5мкг/мл і інкубували протягом 15 годин при 37°C. Додавання нокодазолу призначеного для захоплення будь-яких клітин, що розвиваються через затримку G2 в M. Finally, додавали Chk1 інгібітор через 8 годин, клітини віджимали, лізували і іміновисаджували еквівалентними кількостями протеїну з антитілом до Циклін B1 (New England Biolabs), як запропоновано виробником. IP потім аналізували на ЦиклінB-обумовлену активність cdc2 кінази шляхом дослідження активності гістону H1 кінази [Yu et al., J Biol Chem. Dec. 11, 1998; 273(50):33455-64]. Результати показала, що Сполука 29 є домінуючою у IR-викликаній інактивації ЦиклінB/Cdc2.

На додаток, досліджували чи Chk1 інгібітори відмінюють IR-індуковане G2 ушкодження ДНК критичної точки через оцінку в експериментах мітотичного індексу. Клітини HeLa (приблизно  $1 \times 10^6$ ) обробляли як описано вище. Клітини віджимали центрифугуванням, промивали один раз PBS, потім ресуспендували в 2,5мл 75мм KCl і знову центрифугували. Потім клітини фіксували в 3мл свіжеодержаної суміші оцтова кислота:метанол (1:3) і інкубували на льоду протягом 20 хвилин.

Клітини осаджували, фіксований розчин видаляли і ресуспендували в 0,5мл PBS. Одержували мітотичні розподілення шляхом піпетування 100мкл фіксованих клітин на скляні мікроскопічні скельця і зрошували зразок 1мл фіксованого розчину. Скельця потім сушили на повітрі, мітили маркером Райтса (Sigma) протягом 1 хвилин, після чого один раз промивали водою і один раз промивали 50% метанолом. Визначали присутність конденсованих хромосом і відсутність ядерних оболонок мітотичних клітин. Сполуки 12 і 29 показали збільшення кількості мітотичних клітин в присутності опромінення, що демонструє анулювання IR-індукованої G2 затримки.

Анулювання IR-індукованої G2 критичної точки дозволяє клітинам продовжити клітинний цикл, ймовірно в присутності ушкодження ДНК, як було показано за допомогою аналізу вмісту ДНК через профіль FACS. 293T клітини обробляли 800 рад іонізуючої радіації і збільшували концентрації (до 80мМ) деяких Chk1 інгібіторів. Потім клітини віджимали і фіксували 5мл холодного 70% етанолу при -20°C протягом ночі. Потім клітини осаджували центрифугуванням при 1000xg протягом 10 хвилин і мітили 1мл розчину, що містить 50мг/мл йодиду пропідіуму і 250мг/мл RNazi протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Мічені клітини потім аналізували за допомогою FACS на FL2 використовуючи пристрій Becton-Dickinson. Ці експерименти показали, що в той час як клітини обробляли радіацією і розчинником залишався забороненим G2, обробка клітин інгібітором Chk1 розповсюджувалась в G1 і S фазу. Ці дані, узяті разом з даними показаними вище, наводять на думку, що Chk1 інгібітори дозволяють клітинам приймати участь в циклі в присутності іонізуючої радіації.

#### Приклад 18

Chk1 інгібітори збільшують кількість загиблих клітин при лікуванні раку. Перевіряли гіпотезу, що інгібування Chk1 протеїназ, активізує згубний вплив ДНК-руйнуючих агентів, клітини інкубували в присутності селективних Chk1 інгібіторів і або опромінення або хімічних ДНК-руйнуючих агентів. Клітини поміщали з густиною 1000-2000 на клонку в 96-луночному мікротитрованому планшеті і вирощували в RPMI 1640, що містить 10% FBS, 100 U/мл пеніциліну і 100мкг/мл стрептоміцину протягом 18 годин при 37°C в вологому інкубаторі з 5% CO<sub>2</sub>. Досліджуваними клітинами були HeLa, ACHN, 786-0, HCT116, SW620, HT29, Colo205, SK-MEL-5, SK-MEL-28, A549, H322, OVCAR-3, SK-OV-3, MDA-MB-231, MCF-7, PC-3, HL-60, K562 і MOLT4. Всі лінії клітин позначали стосовно ліній клітин людини і позначення були наступними:

HeLa	цервікальна аденокарцинома
ACHN	ниркова аденокарцинома
786-0	ниркова аденокарцинома
HCT116	карцинома товстої кишки
SW620	карцинома товстої кишки, метастаз лімфатичного вузла
HT-29	колоректальна аденокарцинома
Colo205	аденокарцинома товстої кишки
SK-MEL-5	меланома

SK-MEL-28	злоякісна меланома
A549	карцинома легені
H322	бронхоалвеолярна карцинома
OVCAR-3	аденокарцинома яєчників
SK-OV-3	аденокарцинома яєчників
MDA-MB-231	аденокарцинома грудей
MCF-7	аденокарцинома грудей
PC-3	аденокарцинома простати, з метастазами в кістці
HL-60	гостра промієлоцитарна лейкемія
K562	хронічна мієлогенна лейкемія
MOLT4	гостра лімфобластична лейкемія; Т лімфобласт

Клітини обробляли середовищем, що містить хіміотерапевтичні лікарські засоби або хіміотерапевтичні лікарські засоби і Сполуки 12 і 29. Клітини інкубували протягом приблизно 5 днів до вимірювання розвитку шляхом визначення рівнів поглинання  $^3\text{H}$ -тимідину. Хіміотерапевтичними агентами були етопозид, доксорубіцин, цисплатин, хлорамбуцил, 5-фторурацил (5-FU). Концентрацію лікарського засобу необхідна для інгібування росту клітин на 90% порівняно з необробленими контрольними клітинами позначали як  $\text{GL}_{90}$ . Концентрації менше ніж 100мкМ, Сполук 12 і 29 збільшували активність 5-FU від 2- до 10-разів.

Сполуки 2 і 12 досліджували додаючи антиметаболіти, включаючи метотрексат, гідроксисечовину, 2-хлораденозин, флударабін, азациитидин і гемцитибін на здатність підвищувати активність агентів. Було встановлено, що ці Chk1 інгібітори збільшують знищення клітин гідроксисечовиною, флударабіном, 5-азациитидином і метотрексатом, що говорить про те що комбінування інгібування Chk1 і блокування синтезу ДНК призводить до збільшення загибелі клітин від цих агентів.

На додаток, досліджували здатність інгібітору Chk1 збільшувати загибель від радіації. Було встановлено для клітин HeLa, що Сполуки 12 і 29 збільшують загибель від радіації в 2-3 рази.

#### Приклад 19

##### Тваринні моделі пухлин

Досліджували здатність Chk1 інгібіторів збільшувати загибель пухлин від 5-FU у мишей, створювали ксенотрансплантатні моделі пухлин використовуючи лінії колоній пухлинних клітин. Colo205 і HT29 клітини (колонія карциноми людини) використовували для розведення ксенотрансплантатних пухлин в 6-8 тижневих самках вилочекова Balb/c (nu/nu) мишей. Мишей тримали в ламінарних кабінетах з провітрюванням у патогенвільних умовах і вільно давали стерильну воду і їжу. Лінії клітин вирощували до субліття в RPMI 1640 середовищі доповненому 10% FBS, 100 U/мл пеніциліну, 100мкг/мл стрептоміцину і 1,5мм L-глутаміну в 5%  $\text{CO}_2$  зволоженому середовищі. Одержували суспензії окремих клітин в CMF-PBS і концентрацію клітин доводи до  $1 \times 10^8$  клітин/мл. Мишей зчіплювали підшкірно (п.ш). в правий бік або праву лапу загалом  $1 \times 10^7$  клітин (100мкл).

Мишей випадково розбивали на чотири групи (5 мишей/групу) і використовували коли пухлини збільшувались у вазі до 75-100мг (зазвичай 7-11 днів після введення). Пухлини вимірювали кронциркулем вернієра і вагу пухлин оцінювали використовуючи емпірично по формулі: вага пухлини (мг) = довжина пухлини (мм) × ширина пухлини (мм)  $^2/3,3$ . Лікування включало і) 100мкл внутрішньобрюшинну (в.б). ін'єкцію 5-FU 50мг/кг, 100мг/кг або 150мг/кг. Спостерігали дозо-залежну затримку росту пухлини у мишей оброблених 5-FU. Розмір пухлини контролювали через день протягом експерименту.

Зрозуміло, можна здійснити багато модифікацій і варіацій винаходу як тут було описано раніше без відхилення від сутності і рамок винаходу, і, тому, тільки такі обмеження повинні бути продиктовані вказаними далі пунктами формули винаходу.