

(19) C2 (11) 105763 (13) UA

(98) ТОВ "ІВП Група", а/с 87, м. Київ, 01135

(85) 2010-07-19

(74) Кістерський Арсеній Леонідович, (UA)

(45) [2014-06-25]

(43) [2010-10-25]

(24) 2014-06-25

(22) 2008-12-19

(12) Патент України (на 20 р.)

(21) а201008265

(46) 2022-03-02

(86) 2008-12-19 PCT/GB2008/004208

(30) 61/015,019 2007-12-19 US

(54) 8-ЗАМІЩЕНІ ПИРИДО[2,3-*b*]ПІРАЗИНИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ 8-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРИДО[2,3-*b*]ПИРАЗИНЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ PYRIDO[2,3-*b*]PYRAZIN-8-SUBSTITUTED COMPOUNDS AND USE THEREOF

(56) WO 2006/067466 A, 29.06.2006 2

(71) GB КАНСЕР РІСЕРЧ ТЕКНОЛОДЖІ ЛІМІТЕД GB КАНСЕР РІСЕРЧ ТЕКНОЛОДЖІ ЛІМІТЕД GB CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED GB ІНСТІТЬЮТ ОФ КАНСЕР РІСЕРЧ: РОЙЯЛ КАНСЕР ХОСПІТАЛ (ЗЕ) GB ІНСТІТЬЮТ ОФ КАНСЕР РІСЕРЧ: РОЙЯЛ КАНСЕР ХОСПІТАЛ (ЗЕ) GB INSTITUTE OF CANCER RESEARCH: ROYAL CANCER HOSPITAL (THE)

(72) GB Спрінгер Керолайн Джой GB Спрінгер Керолайн Джой GB Springer, Caroline, Joy GB Нікулеску-Дувас Ден G В Нікулеску-Дувас Ден GB Niculescu-Duvaz, Dan GB Нікулеску-Дувас Йон GB Нікулеску-Дувас Йон GB Niculescu-Duvaz, Jon GB Мараіс Річард GB Мараіс Річард GB Marais, Richard NL Сейкербейк Бартоломеус Марінус Йозефус Марія NL Сейкербейк Бартоломеус Марінус Йозефус Марія NL Suijkerbuijk, Bartholomeus, Marinus, Josephus, Marie IT Замбон Альфонсо IT Замбон Альфонсо IT Zambon, Alfonso FR Нуррі Арнауд FR Нуррі Арнауд FR Nourry, Arnaud FR Менард Дельфін FR Менард Дельфін FR Menard, Delphine

(73) GB КАНСЕР РІСЕРЧ ТЕКНОЛОДЖІ ЛІМІТЕД GB КАНСЕР РІСЕРЧ ТЕКНОЛОДЖІ ЛІМІТЕД GB CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED GB ІНСТІТЬЮТ ОФ КАНСЕР РІСЕРЧ: РОЙЯЛ КАНСЕР ХОСПІТАЛ (ЗЕ) GB ІНСТІТЬЮТ ОФ КАНСЕР РІСЕРЧ: РОЙЯЛ КАНСЕР ХОСПІТАЛ (ЗЕ) GB INSTITUTE OF CANCER RESEARCH: ROYAL CANCER HOSPITAL (THE)

Данное изобретение касается в целом области терапевтических соединений для лечения пролиферативных нарушений, рака и т.п., и, в частности, некоторых 8-замещенных пиридо[2,3-*b*]пирозинов, охарактеризованных в данном описании, которые, в числе другого, подавляют активность RAF (например, B-RAF).

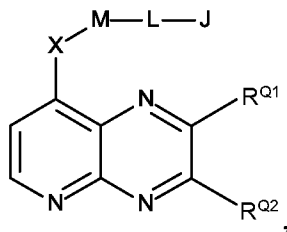
Данное изобретение также касается фармацевтических композиций, которые содержат указанные соединения, и применение указанных соединений и композиций как *in vitro*, так и *in vivo*, для угнетения активности RAF (например, B-RAF), угнетение активности рецепторных тирозинкиназ (РТК), угнетение пролиферации клеток и лечение заболеваний и нарушений, которые облегчаются путем угнетения RAF, РТК и т.п., пролиферативных нарушений, таких как рак (например, колоректальный рак, меланома), и т.п.

Даний винахід стосується в цілому галузі терапевтичних сполук для лікування проліферативних порушень, раку тощо, й, зокрема, деяких 8-заміщених піридо[2,3-*b*]піразинів, охарактеризованих у даному описі, які, у числі іншого, пригнічують активність RAF (наприклад, B-RAF).

Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять зазначені сполуки, і застосування зазначених сполук і композицій як *in vitro*, так й *in vivo*, для пригнічення активності RAF (наприклад, B-RAF), пригнічення активності рецепторних тирозинкіназ (РТК), пригнічення проліферації клітин і лікування захворювань і порушень, що полегшуються шляхом пригнічення RAF, РТК тощо, проліферативних порушень, таких як рак (наприклад, колоректальний рак, меланома), тощо.

The present invention pertains generally to the field of therapeutic compounds for treating proliferative disorders, cancer, etc., and more specifically to certain pyrido[2,3-b]pyrazin-8-substituted compounds, as described herein, which, inter alia, inhibit RAF (e.g., BRAF) activity. The present invention also pertains to pharmaceutical compositions comprising such compounds, and the use of such compounds and compositions, both in vitro and in vivo, to inhibit RAF (e.g., BRAF) activity, to inhibit receptor tyrosine kinase (RTK) activity, to inhibit cell proliferation, and in the treatment of diseases and disorders that are ameliorated by the inhibition of RAF, RTK, etc., proliferative disorders such as cancer (e.g., colorectal cancer, melanoma), etc.

1. Сполука, вибрана із сполук наступної формули, або фармацевтично прийнятні солі, гідрати й сольвати зазначеної сполуки:



де:

R^{Q1} незалежно являє собою -H, $-R^1$, $-R^{1X}$, -Cl, -OH, $-OR^1$, $-OR^{1X}$, -SH, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^{1_2}$ або $-NR^{RA}R^{RB}$;

де:

кожен $-R^1$ незалежно являє собою насичений аліфатичний C_{1-6} алкіл, незаміщений або заміщений однією або декількома групами, вибраними з -OH, $-OR^{11}$, $-NH_2$, $-NHR^{11}$ й $-NR^{11_2}$, де кожен $-R^{11}$ незалежно являє собою насичений аліфатичний C_{1-3} алкіл;

кожен $-R^{1X}$ незалежно являє собою насичений аліфатичний C_{1-4} алкіл, заміщений однією або декількома групами, вибраними з -F, -Cl, -Br й -I; і

$-NR^{RA}R^{RB}$ незалежно являє собою азетидино, піролідино, піперидино, піперазино, морфоліно, азепіно або діазепіно й можливо заміщений однією або декількома групами, вибраними з насиченого аліфатичного C_{1-4} алкілу;

$-R^{Q2}$ незалежно являє собою -H, $-R^2$, $-R^{2X}$, -Cl, -OH, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, -SH, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^{2_2}$ або $-NR^{RC}R^{RD}$;

де:

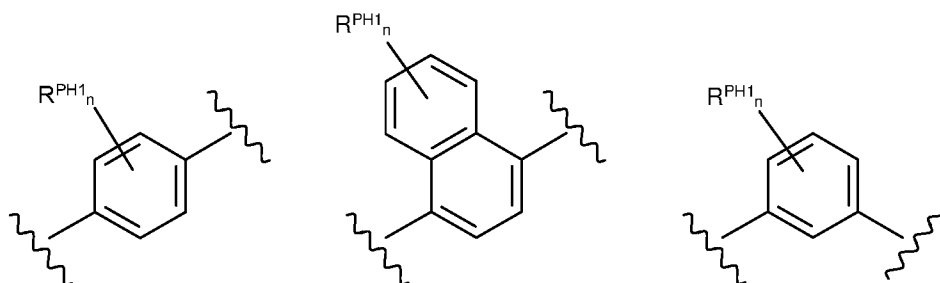
кожен $-R^2$ незалежно являє собою насичений аліфатичний C_{1-6} алкіл, незаміщений або заміщений однією або декількома групами, вибраними з -OH, $-OR^{22}$, $-NH_2$, $-NHR^{22}$ й $-NR^{22_2}$, де кожен $-R^{22}$ незалежно являє собою насичений аліфатичний C_{1-3} алкіл;

кожен $-R^{2X}$ незалежно являє собою насичений аліфатичний C_{1-4} алкіл, заміщений однією або декількома групами, вибраними з -F, -Cl, -Br й -I; і

$-NR^{RC}R^{RD}$ незалежно являє собою азетидино, піролідино, піперидино, піперазино, морфоліно, азепіно або діазепіно й можливо заміщений однією або декількома групами, вибраними з насиченого аліфатичного C_{1-4} алкілу;

-X- незалежно являє собою -O-, -S-, $-S(=O)-$ або $-S(=O)_2-$;

-M- незалежно вибраний з:



де:

кожен n незалежно дорівнює 0, 1 або 2; і

кожен R^{PH1} незалежно являє собою -F, -Cl, -Br, -I, $-R^3$, $-R^{3Y}$, $-CF_3$, -OH, $-OR^3$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NHR^3$, $-NR^{3_2}$, -CN, -SH або $-SR^3$;

де: кожен $-R^3$ незалежно являє собою насичений аліфатичний C_{1-4} алкіл, і кожен $-R^{3Y}$ незалежно являє собою аліфатичний C_{2-6} алкенил або аліфатичний C_{2-6} алкініл;

J-L- незалежно вибраний з:

$J-NR^{N1}-C(=Y)-NR^{N1}-$,

J-NR^{N1}-C(=Y)- i

J-C(=Y)-NR^{N1}-;

де:

кожен -R^{N1} незалежно являє собою -H або насичений аліфатичний C₁₋₄алкіл; i

кожен =Y незалежно являє собою =O або =S; i

-J незалежно являє собою феніл або C₅₋₆гетероарил, можливо заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з:

-F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -OCF₃,

-R⁴, -R^{4S}, -R^{4A}, -R^{4B}, -R^{4C}, -L⁴-R^{4C}, -Ar, -L⁴-Ar,

-OH, -OR⁴, -L⁴-OH, -L⁴-OR⁴, -O-L⁴-OH, -O-L⁴-OR⁴,

-OR^{4C}, -O-L⁴-R^{4C}, -OAr, -O-L⁴-Ar,

-SH, -SR⁴, -CN, -NO₂,

-NH₂, -NHR^{4SS}, -R^N,

-L⁴-NH₂, -L⁴-NHR^{4SS}, -L⁴-R^N,

-O-L⁴-NH₂, -O-L⁴-NHR^{4SS}, -O-L⁴-R^N,

-NH-L⁴-NH₂, -NH-L⁴-NHR^{4SS}, -NH-L⁴-R^N,

-NR⁴-L⁴-NH₂, -NR⁴-L⁴-NHR^{4SS}, -NR⁴-L⁴-R^N,

де:

кожен -R⁴ незалежно являє собою насичений аліфатичний C₁₋₆алкіл;

кожен -R^{4S} незалежно являє собою насичений аліфатичний C₁₋₆алкіл, заміщений однією або декількома групами, вибраними з -OH, -OR^{4SS}, -C(=O)OH, -C(=O)OR^{4SS}, -NH₂, -NHR^{4SS}, -N(R^{4SS})₂, -R^N, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{4SS}, -C(=O)N(R^{4SS})₂ й -C(=O)R^N;

кожен -R^{4A} незалежно являє собою аліфатичний C₂₋₆алкеніл;

кожен -R^{4B} незалежно являє собою аліфатичний C₂₋₆алкініл;

кожен -R^{4C} незалежно являє собою насичений C₃₋₆циклоалкіл, можливо заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з -F, -R⁵, -OH, -OR⁵, -CF₃ й -OCF₃,

кожен -L⁴ незалежно являє собою насичений аліфатичний C₁₋₄алкілен;

кожен -Ar являє собою феніл або C₅₋₆гетероарил, можливо заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з -F, -Cl, -Br, -I, -R⁵, -OH, -OR⁵, -CF₃, -OCF₃ й -S(=O)₂R⁵;

кожен -R^{4SS} незалежно являє собою насичений аліфатичний C₁₋₄алкіл;

кожен -R^N незалежно являє собою азетидино, піролідино, піперидино, піперазино, морфоліно, азепіно або діазепіно й можливо заміщений однією або декількома групами, вибраними з насиченого аліфатичного C₁₋₄алкілу; i

кожен -R⁵ незалежно являє собою насичений аліфатичний C₁₋₄алкіл.

2. Сполука за п. 1, де:

-R^{Q1} незалежно являє собою -H, -OH, -Me, -CF₃, -CH₂Br, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, морфоліно, піперазино або N-метилпіперазино; i

-R^{Q2} незалежно являє собою -H, -OH, -Me, -CF₃, -CH₂Br, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, морфоліно, піперазино або N-метилпіперазино.

3. Сполука за п. 1, де:

або

-R^{Q1} незалежно являє собою -H, -R¹, -R^{1X}, -Cl, -OH, -OR¹, -OR^{1X}, -SH, -SR¹, -NH₂, -NHR¹, -NR¹² або -NR^{RA}R^{RB}; i

-R^{Q2} незалежно являє собою -R², -R^{2X}, -Cl, -OH, -OR², -OR^{2X}, -SH, -SR², -NH₂, -NHR², -NR²² або -NR^{RC}RRD;

або

-R^{Q1} незалежно являє собою -R¹, -R^{1X}, -Cl, -OH, -OR¹, -OR^{1X}, -SH, -SR¹, -NH₂, -NHR¹, -NR¹² або -NR^{RA}R^{RB}; i

-R^{Q2} незалежно являє собою -H, -R², -R^{2X}, -Cl, -OH, -OR², -OR^{2X}, -SH, -SR², -NH₂, -NHR², -NR²² або -NR^{RC}RRD.

4. Сполука за п. 1, де:

або
-R^{Q1} являє собою -ОН, і
-R^{Q2} незалежно являє собою -Н, -Ме, -NH₂, -NHMe, морфоліно, піперазино або N-метилпіперазино,

або
-R^{Q1} незалежно являє собою -Н, -Ме, -NH₂, -NHMe, морфоліно, піперазино або N-метилпіперазино, і
-R^{Q2} являє собою -ОН.

5. Сполука за п. 1, де:

або
-R^{Q1} являє собою -Ме або -NH₂, і
-R^{Q2} являє собою -ОН;

або
-R^{Q1} являє собою -ОН, і
-R^{Q2} являє собою -Ме або -NH₂.

6. Сполука за п. 1, де:

-R^{Q1} являє собою -ОН, і
-R^{Q2} являє собою -Н.

7. Сполука за п. 1, де:

-R^{Q1} являє собою -Н, і
-R^{Q2} являє собою -ОН.

8. Сполука за п. 1, де:

-R^{Q1} являє собою -ОН, і
-R^{Q2} являє собою -ОН.

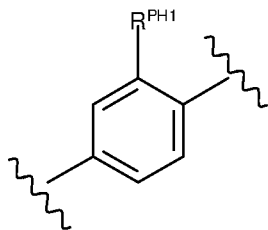
9. Сполука за п. 1, де:

або
-R^{Q1} незалежно являє собою -Н, -Ме, -NH₂, -NHMe, морфоліно, піперазино або N-метилпіперазино; і
-R^{Q2} незалежно являє собою -Ме, -NH₂, -NHMe, морфоліно, піперазино або N-метилпіперазино;

або
-R^{Q1} незалежно являє собою -Ме, -NH₂, -NHMe, морфоліно, піперазино або N-метилпіперазино; і
-R^{Q2} незалежно являє собою -Н, -Ме, -NH₂, -NHMe, морфоліно, піперазино або N-метилпіперазино.

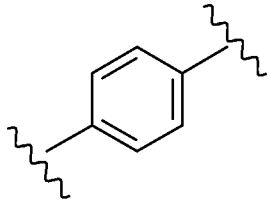
10. Сполука за будь-яким із пп. 1-9, де -X- незалежно являє собою -О-.

11. Сполука за будь-яким із пп. 1-10, де -M- незалежно являє собою

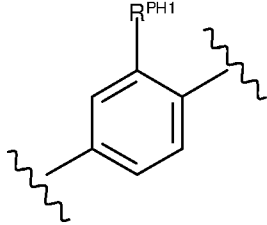


і кожен -R^{PH1} незалежно являє собою -F, -Cl, -Br, -I, -R³, -ОН, -OR³, -SH або -SR³;
де кожен -R³ незалежно являє собою насичений аліфатичний C₁₋₄алкіл.

12. Сполука за будь-яким із пп. 1-10, де -M- незалежно являє собою

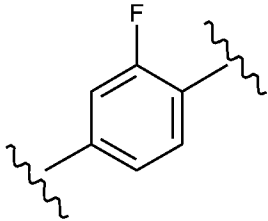


13. Сполука за будь-яким із пп. 1-10, де -M- незалежно являє собою

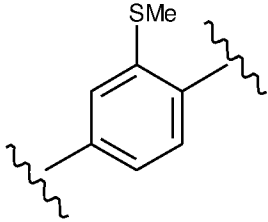


і R^{PH1} незалежно являє собою F, Cl, Br, I, R^3 , OH, OR^3 , SH або SR^3 ; де кожен R^3 незалежно являє собою насичений аліфатичний C_{1-4} алкіл.

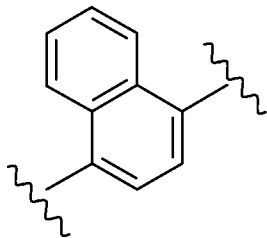
14. Сполука за будь-яким із пп. 1-10, де -M- незалежно являє собою



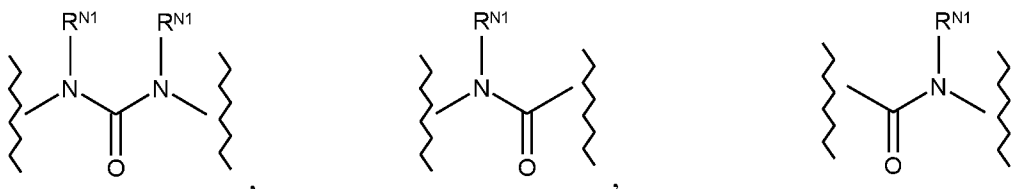
15. Сполука за будь-яким із пп. 1-10, де -M- незалежно являє собою



16. Сполука за будь-яким із пп. 1-10, де -M- незалежно являє собою

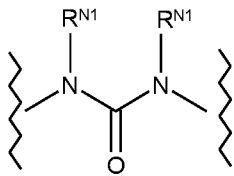


17. Сполука за будь-яким з пп. 1-16, де -L- незалежно вибраний з



де кожен $-R^{N1}$ незалежно являє собою -H.

18. Сполука за будь-яким з пп. 1-16, де -L- незалежно являє собою



де кожен $-R^{N1}$ незалежно являє собою -H.

19. Сполука за будь-яким з пп. 1-18, де -J незалежно являє собою феніл і можливо є заміщений.

20. Сполука за будь-яким з пп. 1-18, де -J незалежно являє собою піразоліл і можливо є заміщений.

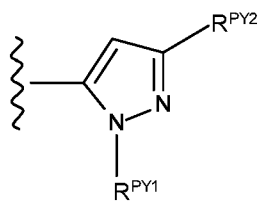
21. Сполука за будь-яким з пп. 1-18, де -J незалежно являє собою 1H-піразол-5-іл і можливо є заміщений.

22. Сполука за будь-яким з пп. 1-18, де -J незалежно являє собою піридил і можливо є заміщений.

23. Сполука за будь-яким з пп. 1-18, де -J незалежно являє собою пірид-3-ил і можливо є заміщений.

24. Сполука за будь-яким із пп. 1-23, де -J може містити один або декілька замісників, вибраних з -F, -Cl, -Br, -I, $-R^4$, -OH, $-OR^4$, $-CF_3$, $-OCF_3$ і -Ph, де кожен $-R^4$ незалежно являє собою насичений аліфатичний C_{1-4} алкіл; і кожен -Ph означає феніл, який може містити один або декілька замісників, вибраних з -F, -Cl, -Br, -I, $-R^5$, -OH, $-OR^5$, $-CF_3$ і $-OCF_3$, де кожен $-R^5$ незалежно являє собою насичений аліфатичний C_{1-4} алкіл.

25. Сполука за будь-яким із пп. 1-18, де -J незалежно являє собою

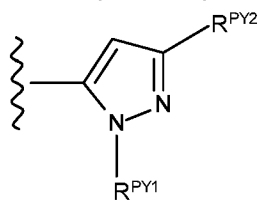


де:

$-R^{PY1}$ незалежно являє собою феніл або піридил і може містити один або декілька замісників, вибраних з -F, -Cl, -Br, -I, $-R^5$, -OH, $-OR^5$, $-CF_3$; і

$-R^{PY2}$ незалежно являє собою $-R^4$.

26. Сполука за будь-яким із пп. 1-18, де -J незалежно являє собою



де:

$-R^{PY1}$ незалежно являє собою феніл і може містити один або декілька замісників, вибраних із -F, -Cl, -Br, -I, $-R^5$, -OH, $-OR^5$, $-CF_3$ і $-OCF_3$; і

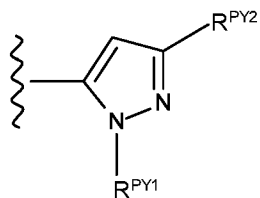
$-R^{PY2}$ незалежно являє собою $-R^4$.

27. Сполука за п. 26, де $-R^{PY1}$ незалежно являє собою феніл і може містити один або декілька замісників, вибраних з -F, -Cl, -Br, -I, $-R^5$, -OH і $-OR^5$, де $-R^5$ являє собою -Me.

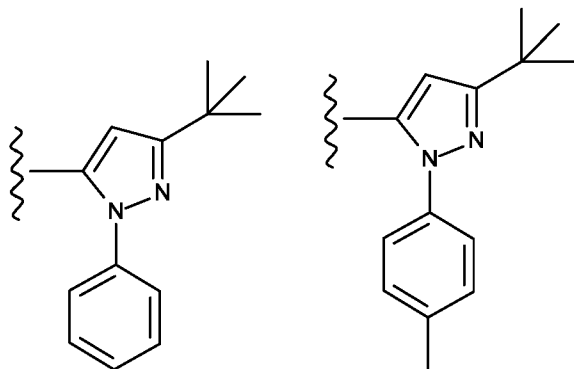
28. Сполука за п. 26, де $-R^{PY1}$ незалежно являє собою феніл і може містити один або декілька замісників, вибраних з $-R^5$, де $-R^5$ являє собою -Me.

29. Сполука за будь-яким із пп. 25-28, де $-R^{PY2}$ незалежно являє собою -tBu.

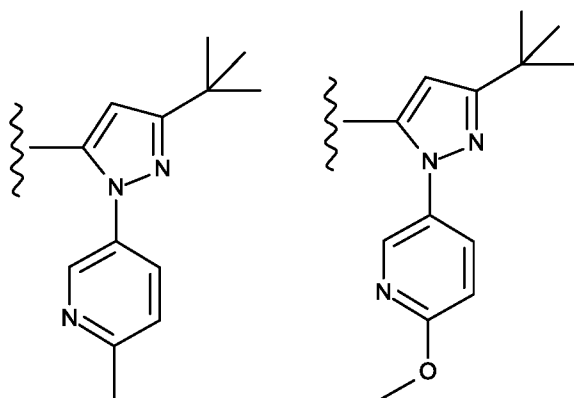
30. Сполука за будь-яким із пп. 25-29, де -J незалежно вибраний з



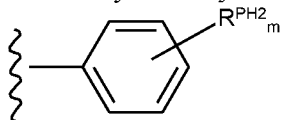
31. Сполука за будь-яким із пп. 1-18, де -J незалежно вибраний з



32. Сполука за будь-яким з пп. 1-18, де -J незалежно вибраний з



33. Сполука за будь-яким з пп. 1-18, де -J незалежно являє собою



де:

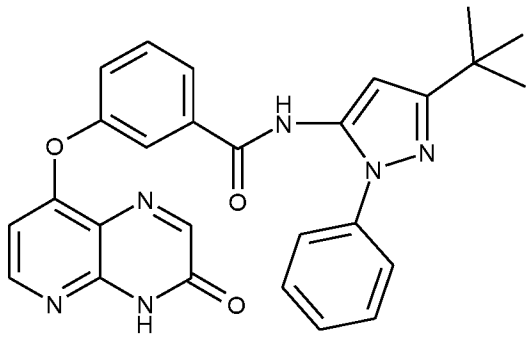
m незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

кожен $-R^{PH2}$ незалежно являє собою $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^4$, $-OH$, $-OR^4$, $-CF_3$ або $-OCF_3$,

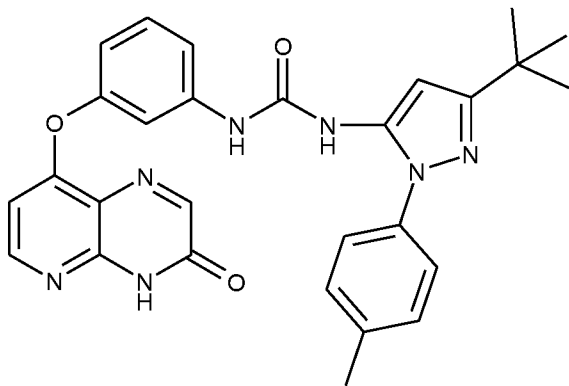
де кожен $-R^4$ незалежно являє собою насичений аліфатичний C_{1-4} алкіл.

34. Сполука за п. 33, де кожен $-R^{PH2}$, якщо він присутній, незалежно являє собою $-F$, $-Cl$, $-tBu$, $-CF_3$ або $-OCF_3$.

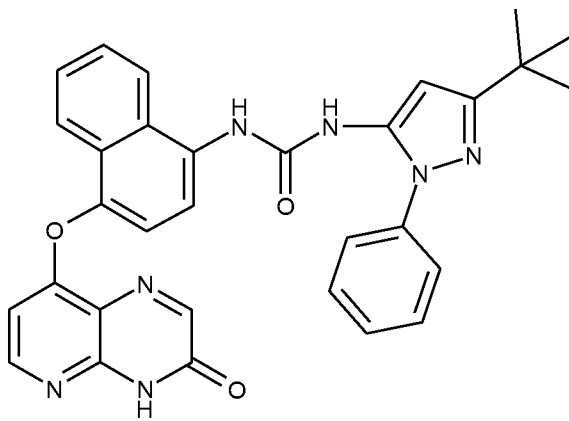
35. Сполука за п. 1, вибрана з наступних сполук, а також фармацевтично прийнятних солей, гідратів й сольватів зазначених сполук:



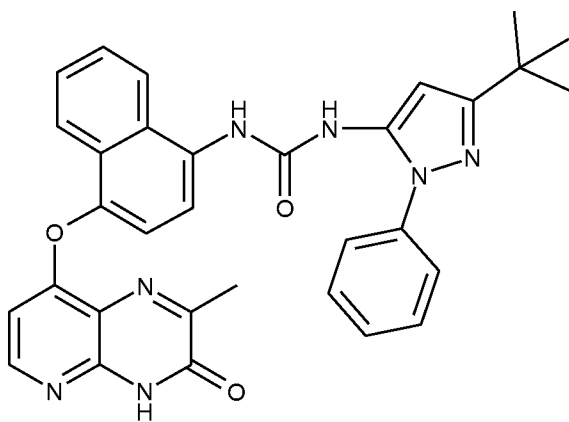
, (AA-001)



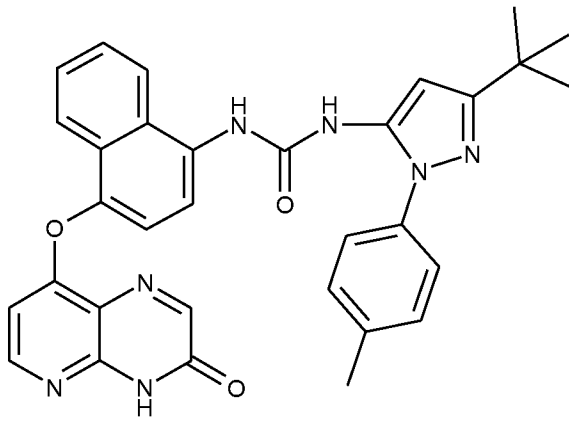
, (AA-006)



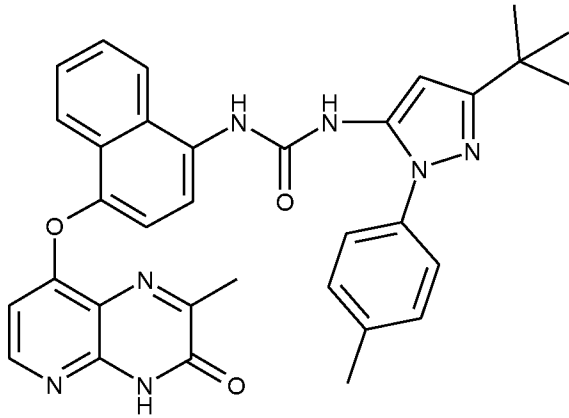
, (AA-008)



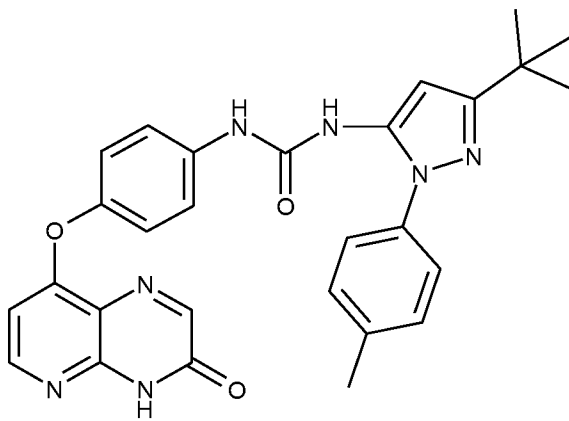
, (AA-009)



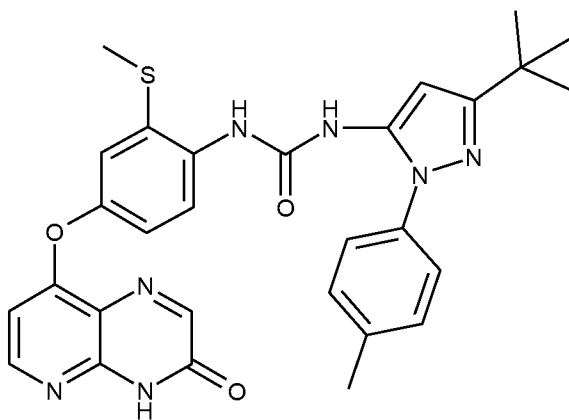
, (AA-010)



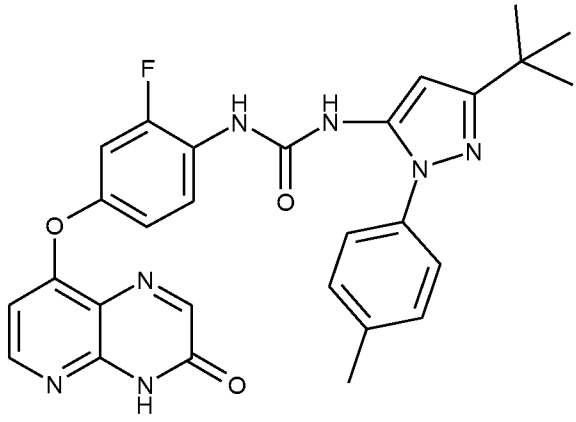
, (AA-011)



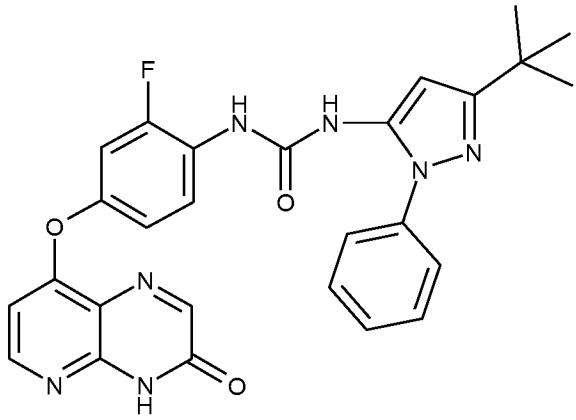
, (AA-016)



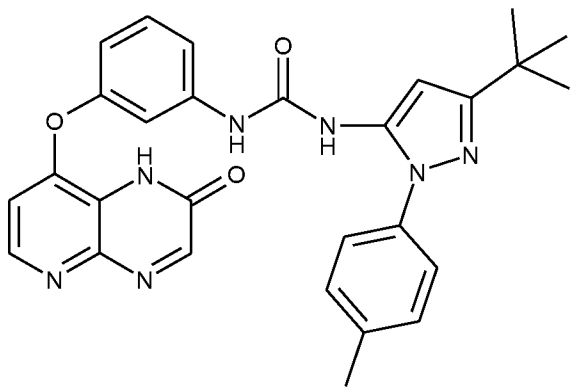
, (AA-017)



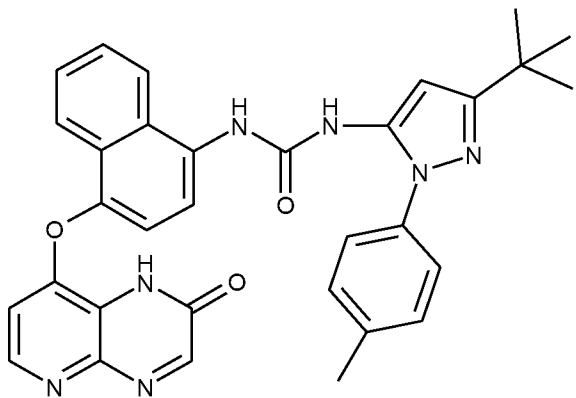
, (AA-018)



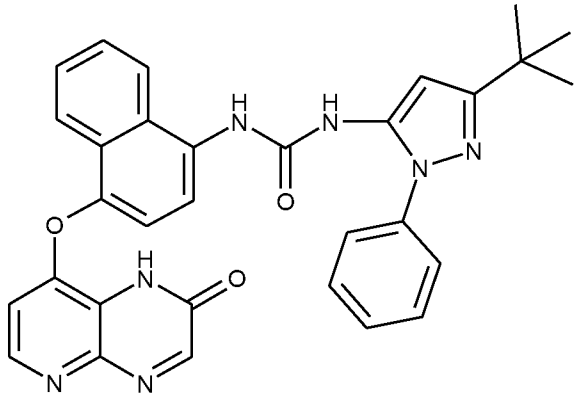
, (AA-019)



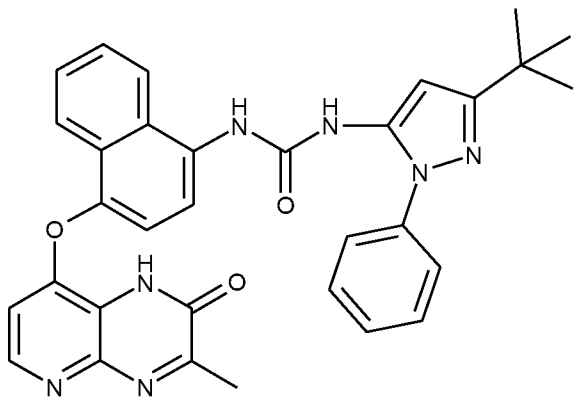
, (AA-031)



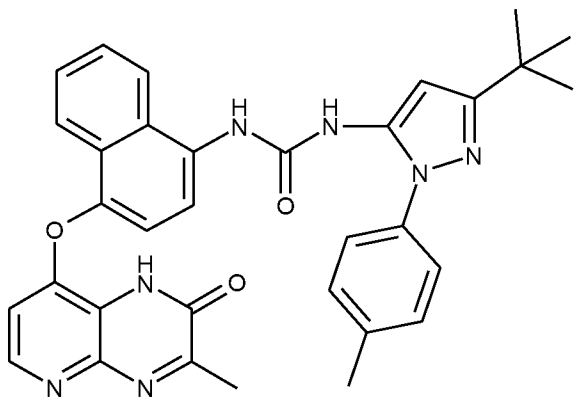
, (AA-033)



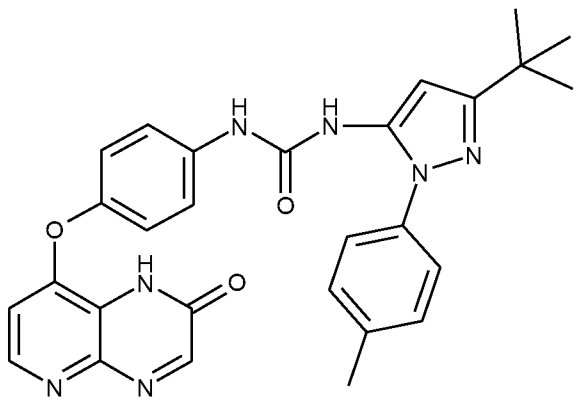
, (AA-034)



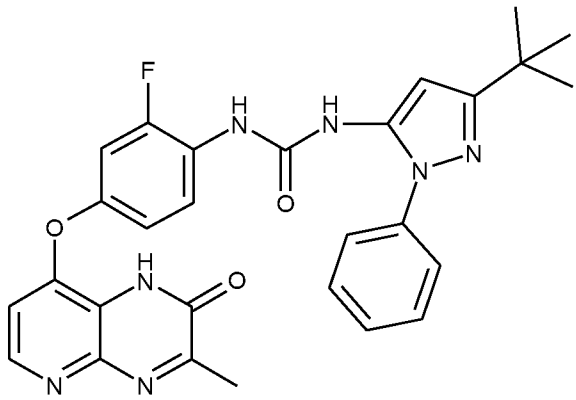
, (AA-035)



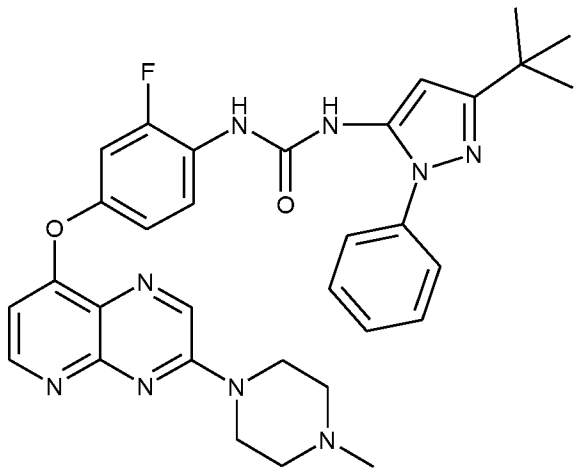
, (AA-036)



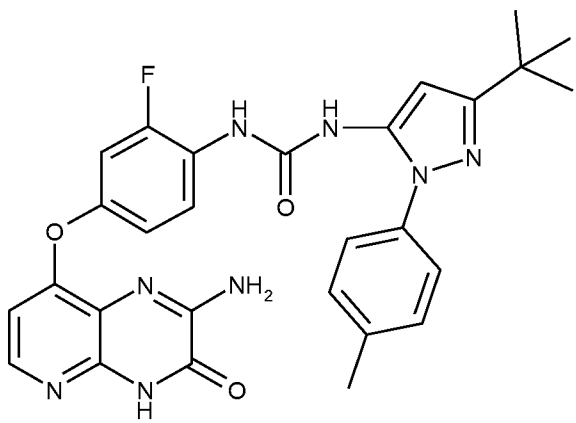
, (AA-040)



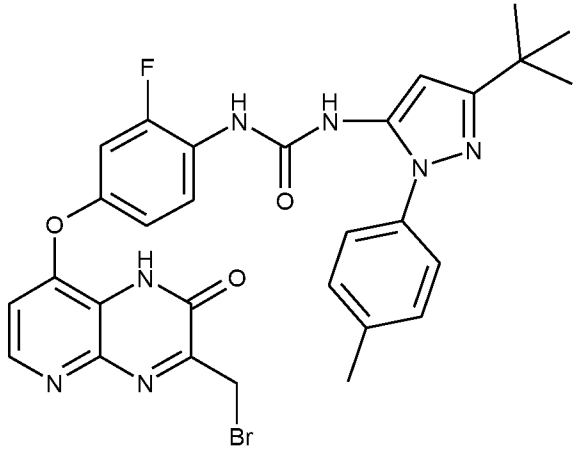
, (AA-041)



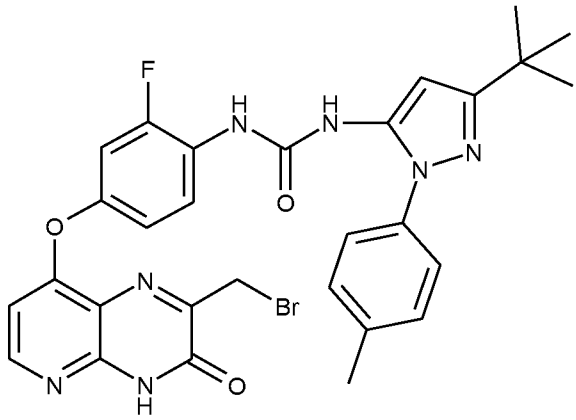
, (AA-053)



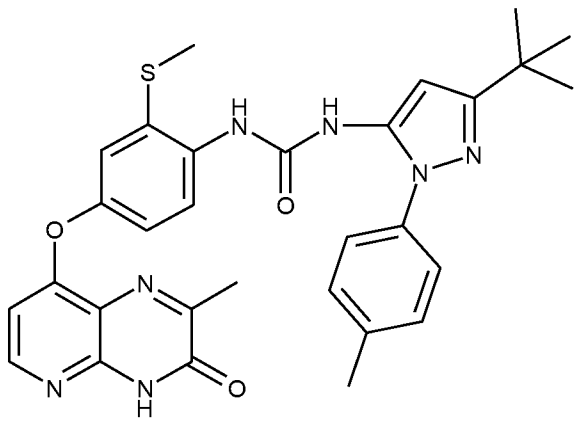
, (AA-057)



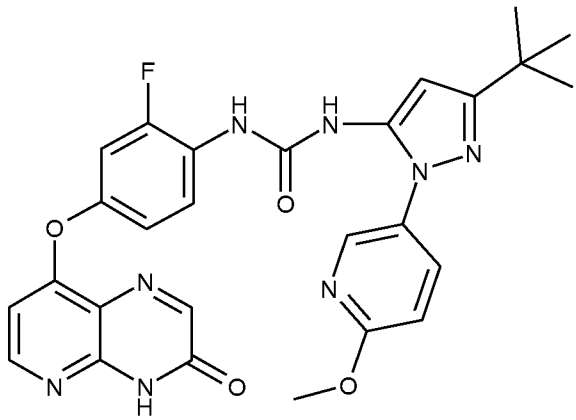
, (AA-058)



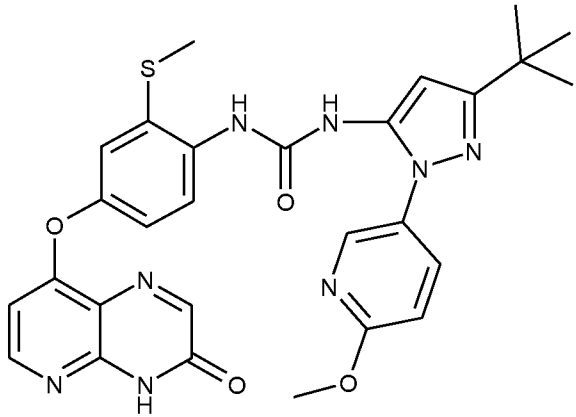
, (AA-059)



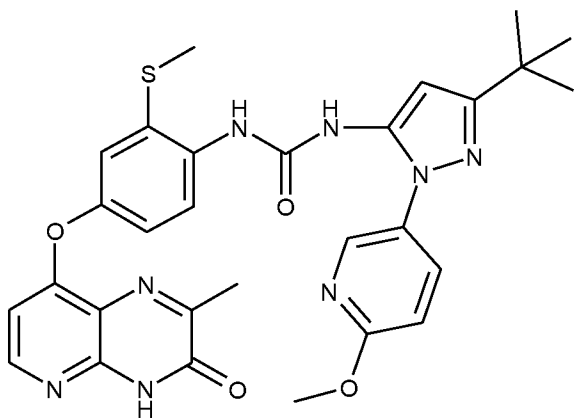
, (AA-061)



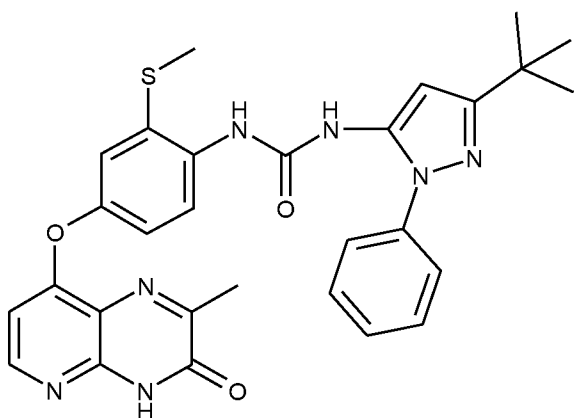
, (AA-062)



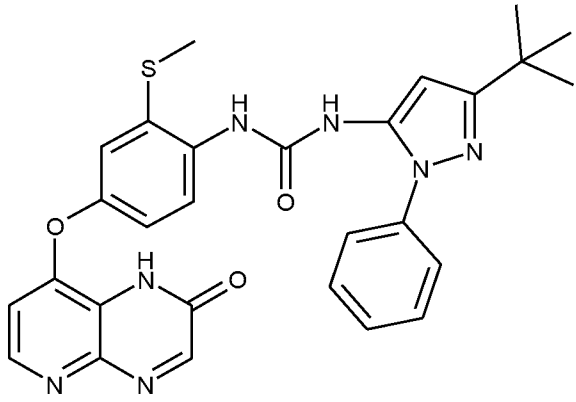
, (AA-063)



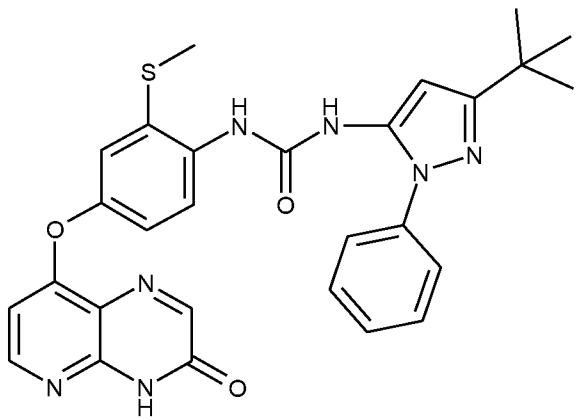
, (AA-064)



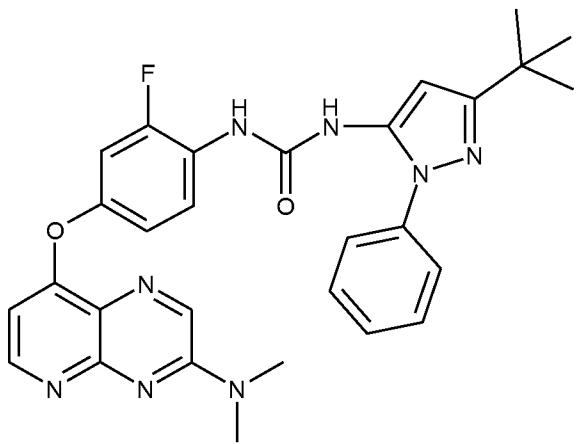
, (AA-065)



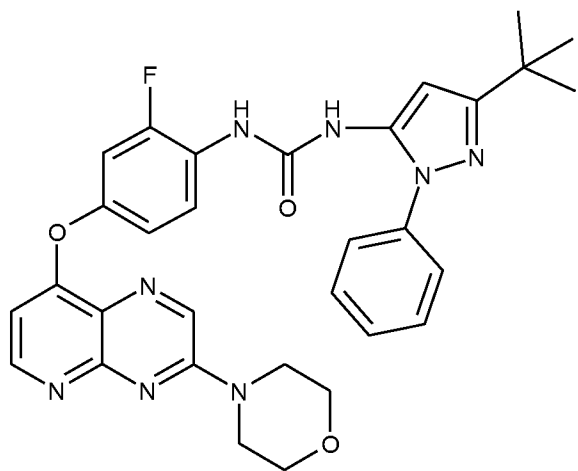
, (AA-066)



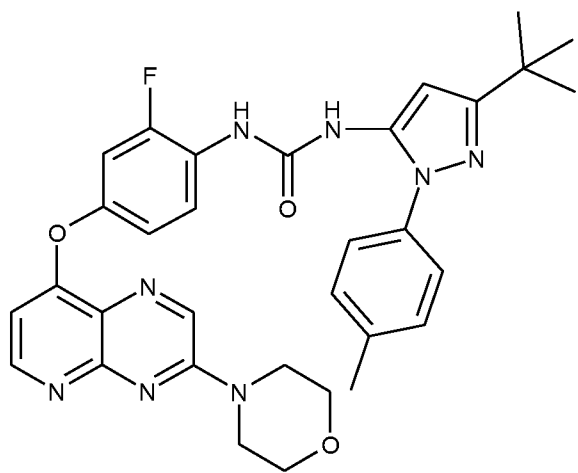
, (AA-067)



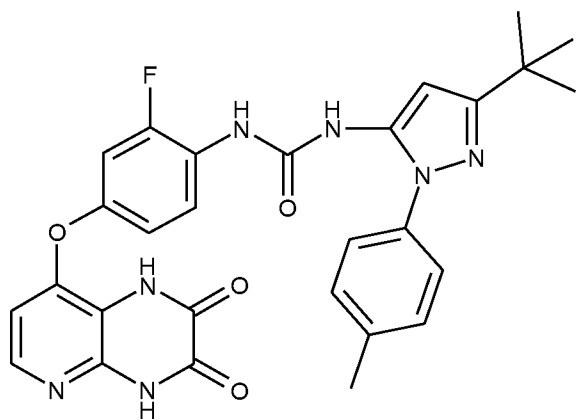
, (AA-070)



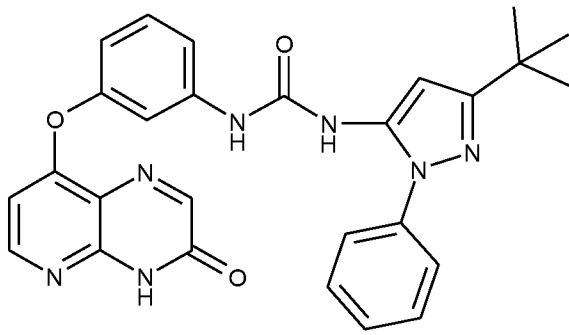
, (AA-071)



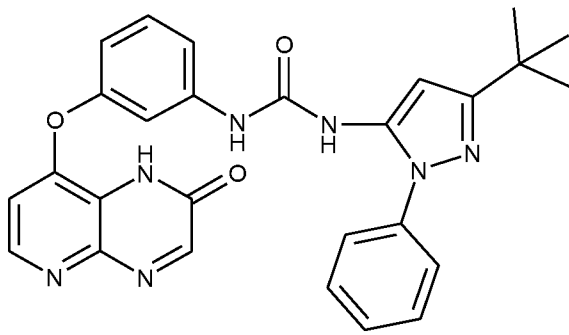
, (AA-073)



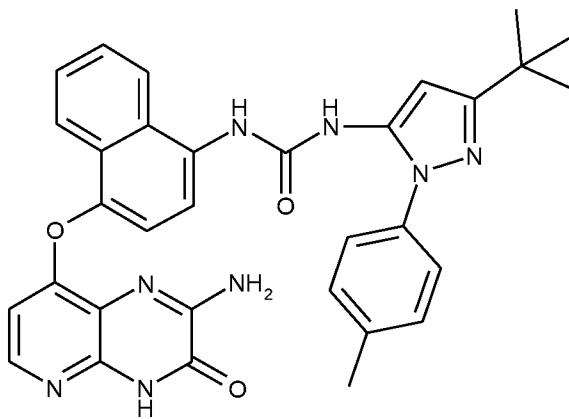
, (AA-074)



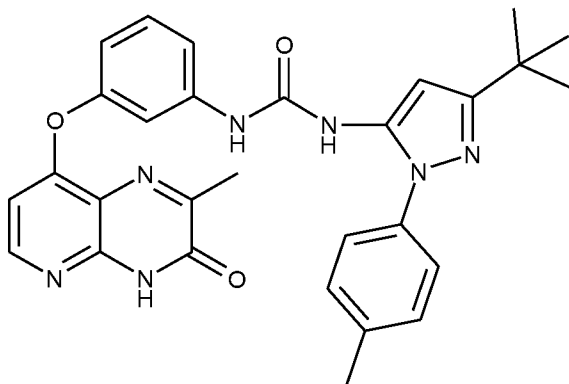
, (AA-075)



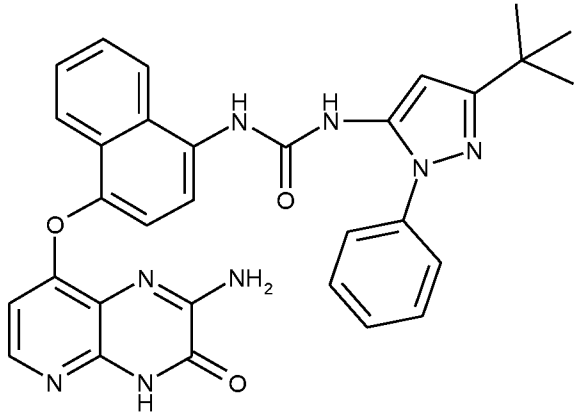
, (AA-076)



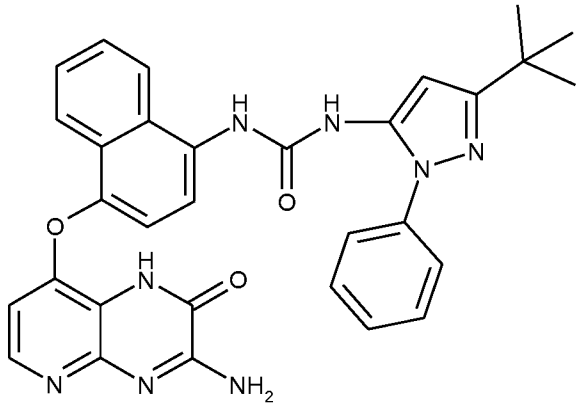
, (AA-077)



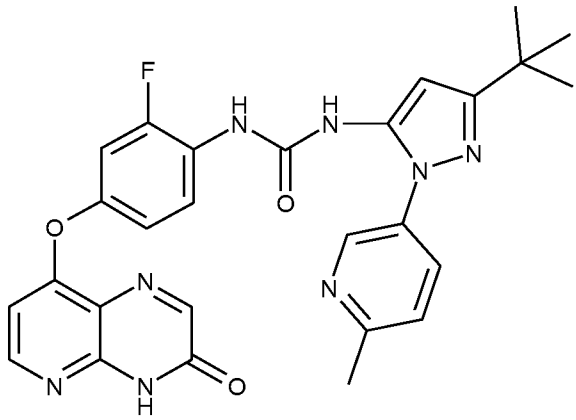
, (AA-078)



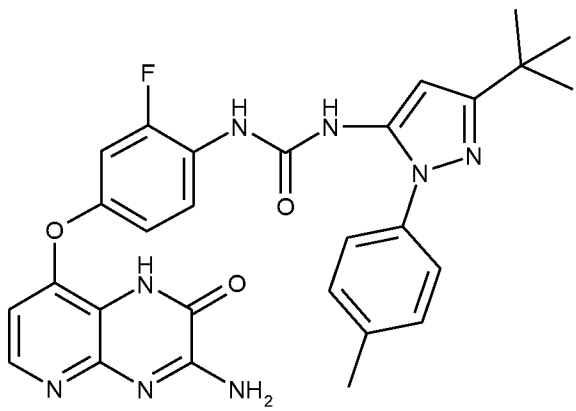
, (AA-080)



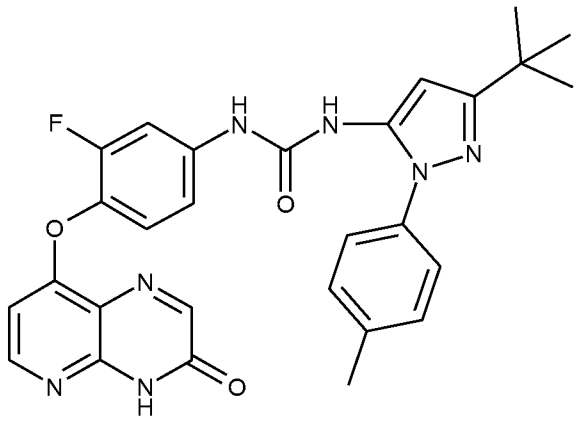
, (AA-081)



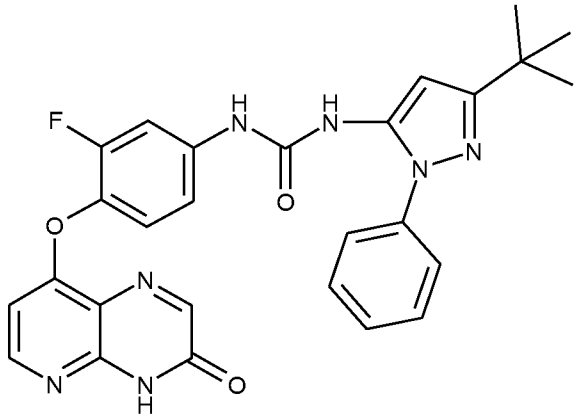
, (AA-084)



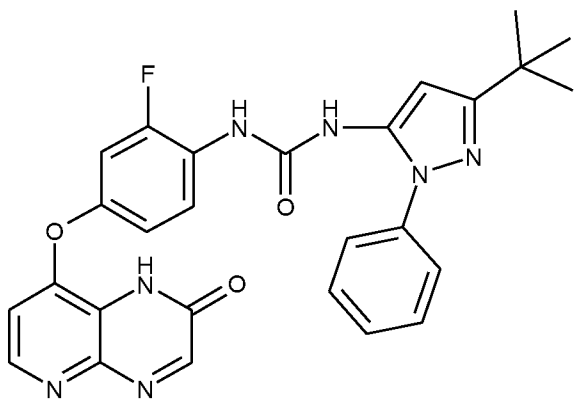
, (AA-085)



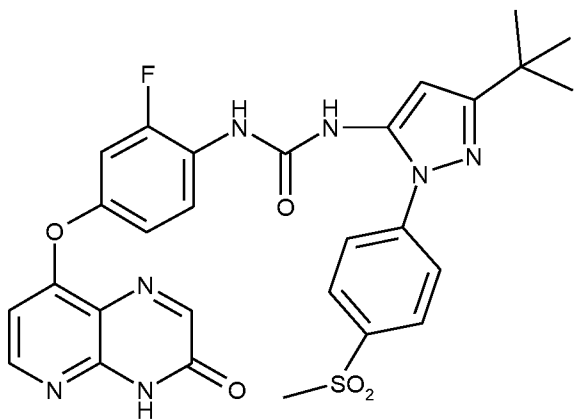
, (AA-087)



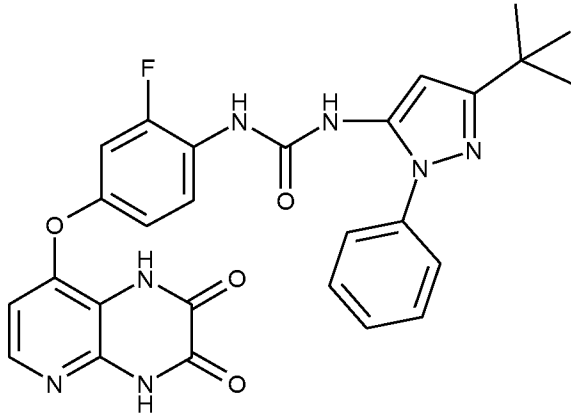
, (AA-088)



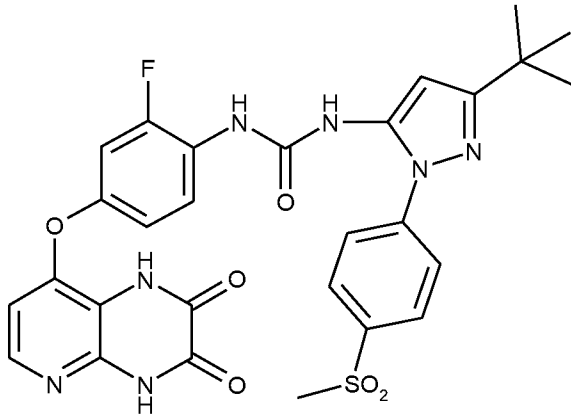
, (AA-089)



, (AA-090)

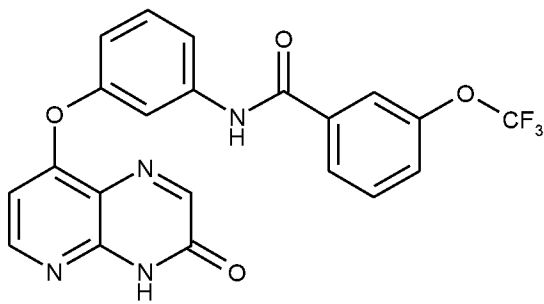


(AA-091) та

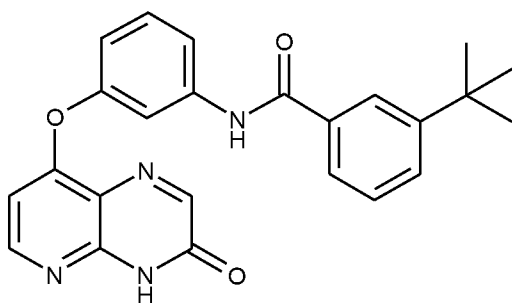


(AA-092).

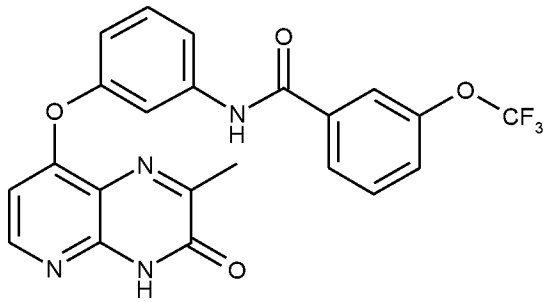
36. Сполука за п. 1, вибрана з наступних сполук, а також фармацевтично прийнятних солей, гідратів й сольватів зазначених сполук:



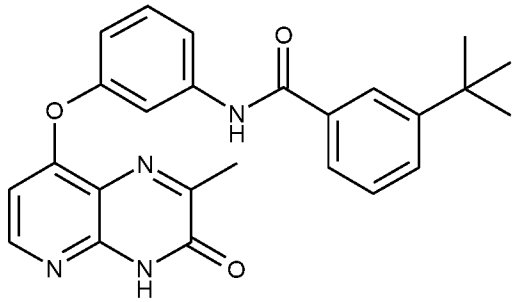
, (AA-002)



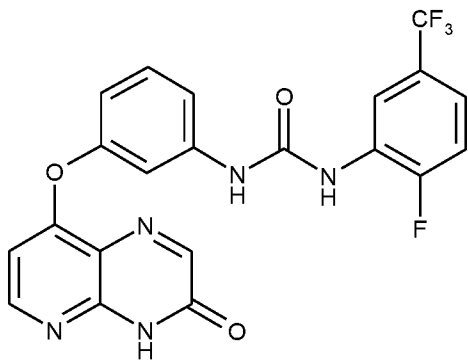
, (AA-003)



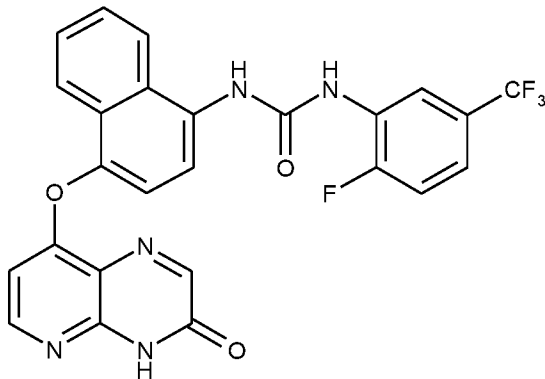
, (AA-004)



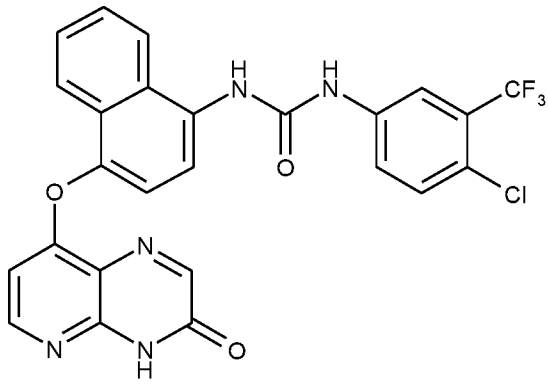
, (AA-005)



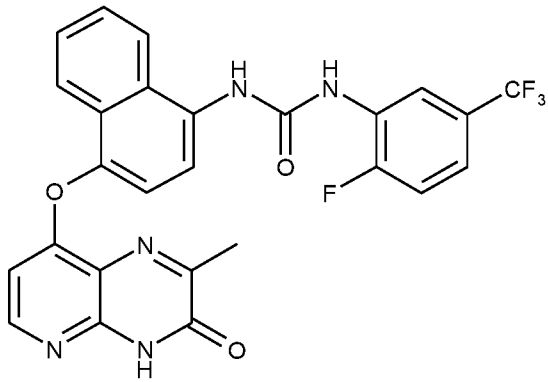
, (AA-007)



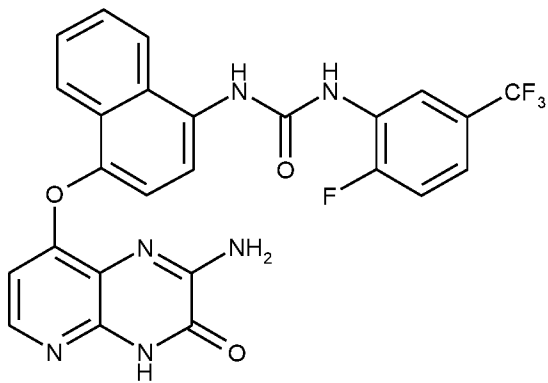
, (AA-012)



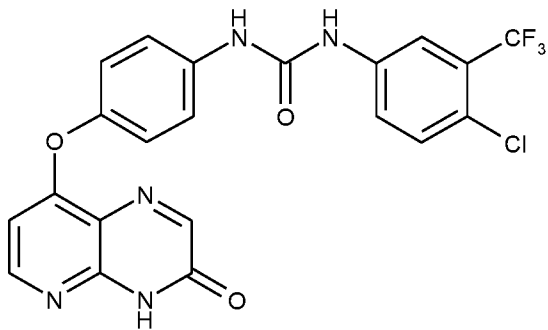
, (AA-013)



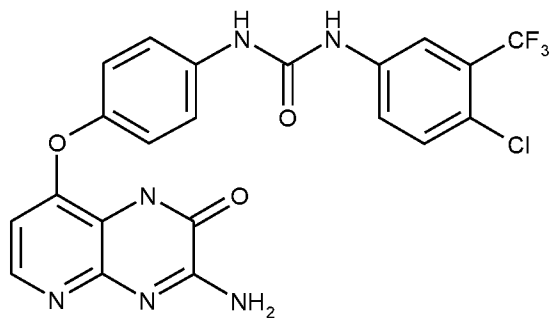
, (AA-014)



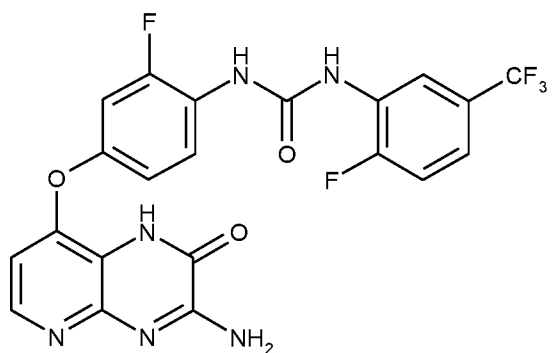
, (AA-015)



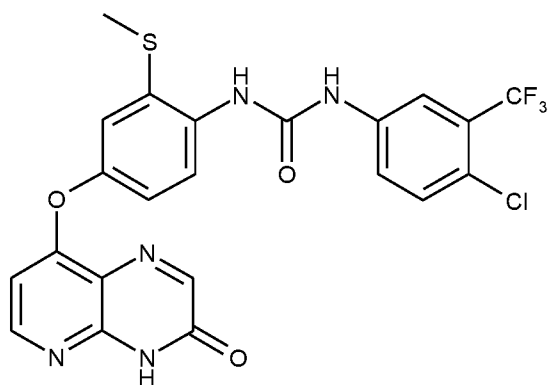
, (AA-020)



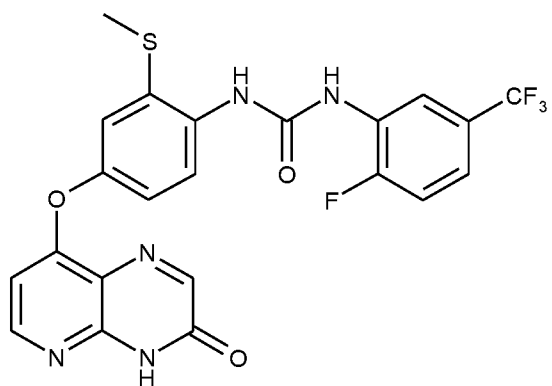
, (AA-021)



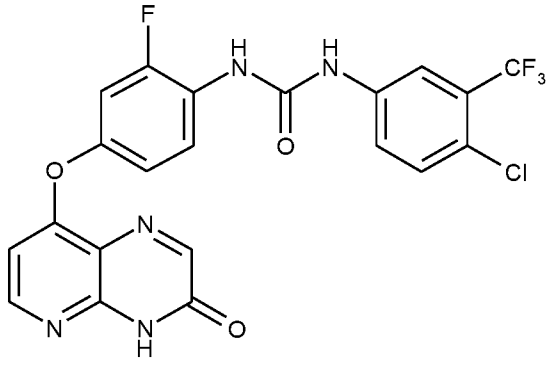
, (AA-022)



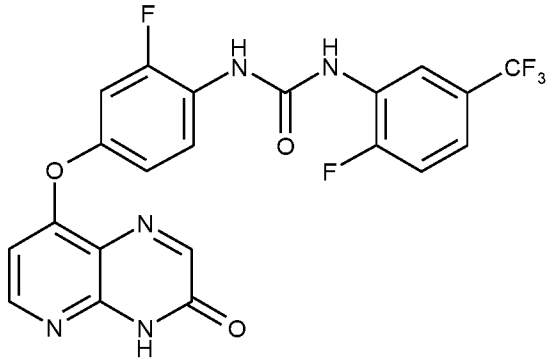
, (AA-023)



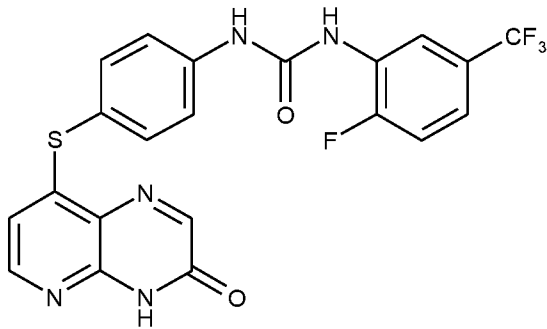
, (AA-024)



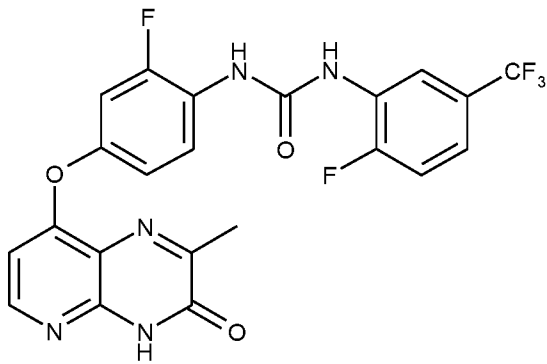
, (AA-025)



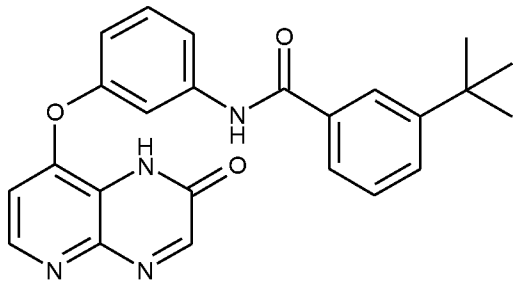
, (AA-026)



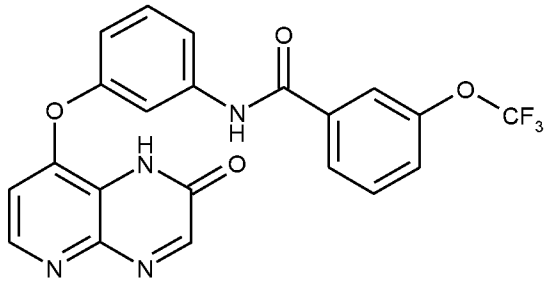
, (AA-027)



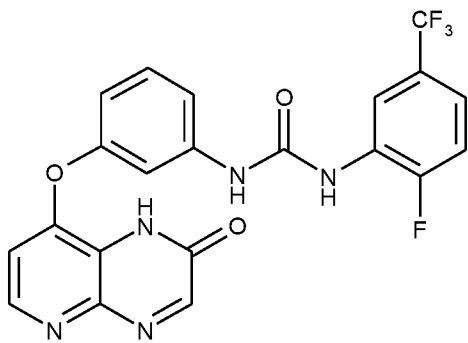
, (AA-028)



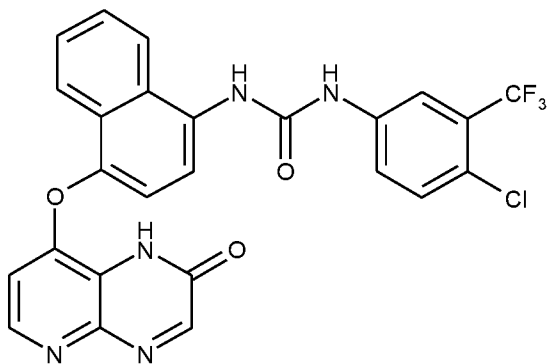
, (AA-029)



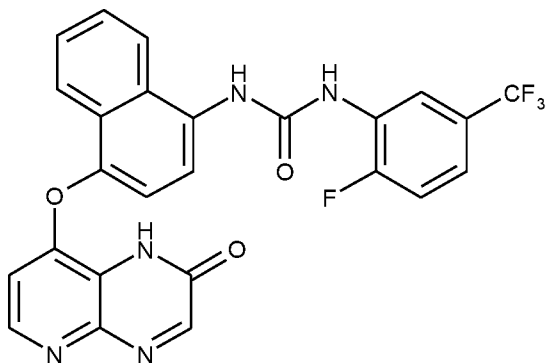
, (AA-030)



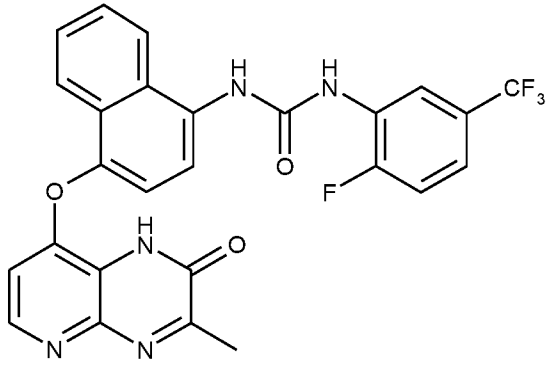
, (AA-032)



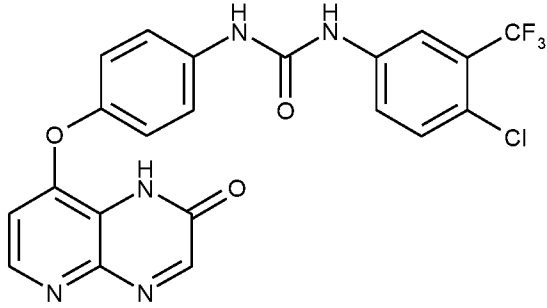
, (AA-037)



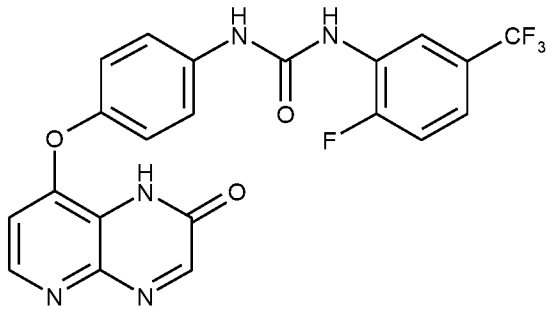
, (AA-038)



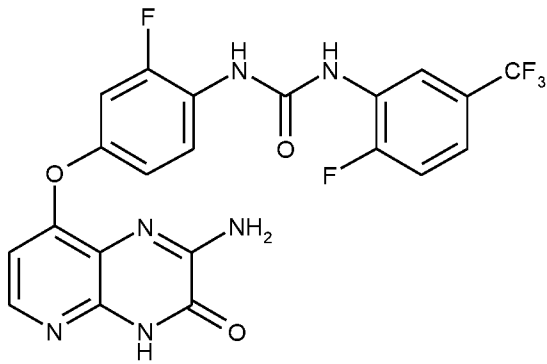
, (AA-039)



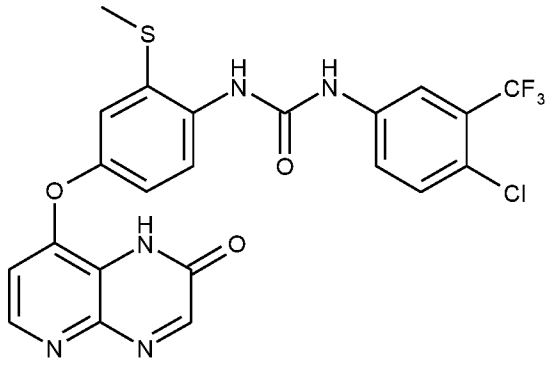
, (AA-042)



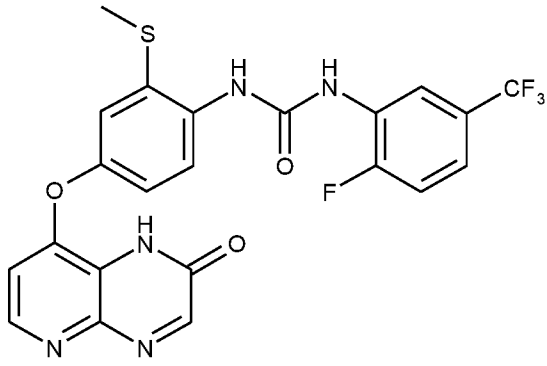
, (AA-043)



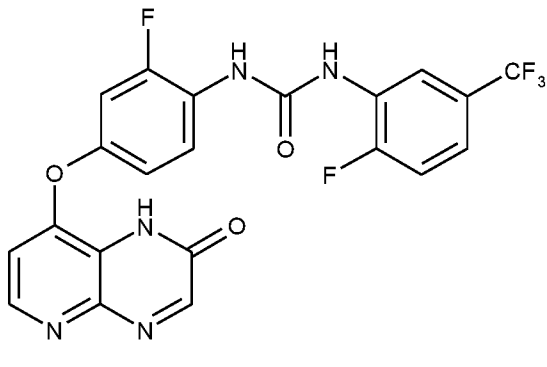
, (AA-044)



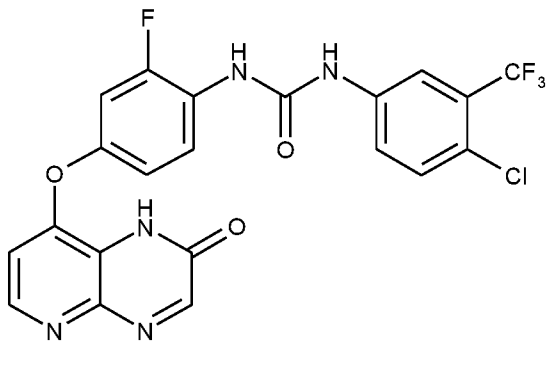
, (AA-045)



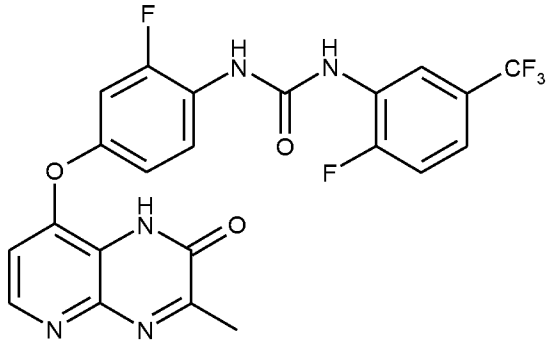
, (AA-046)



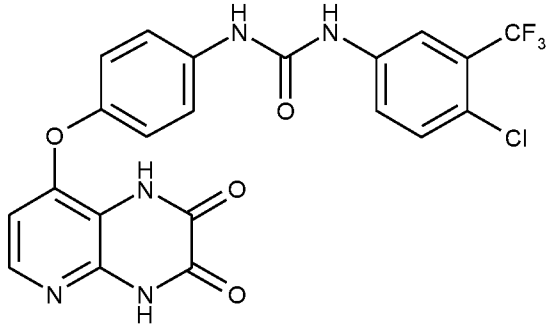
, (AA-047)



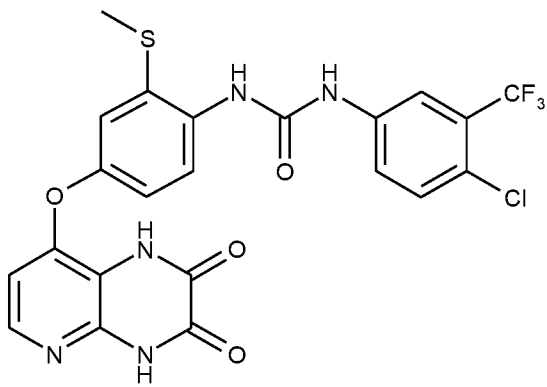
, (AA-048)



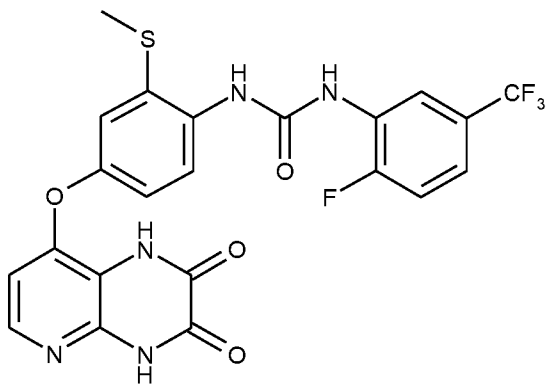
, (AA-049)



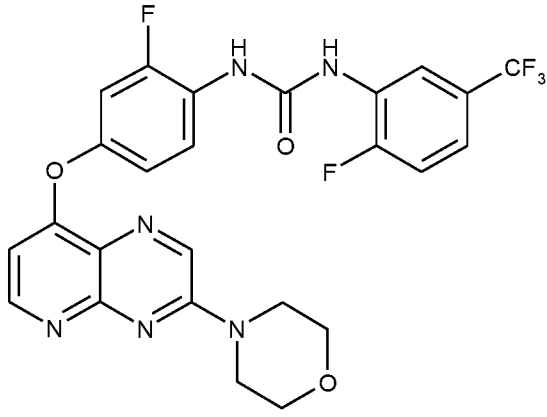
, (AA-050)



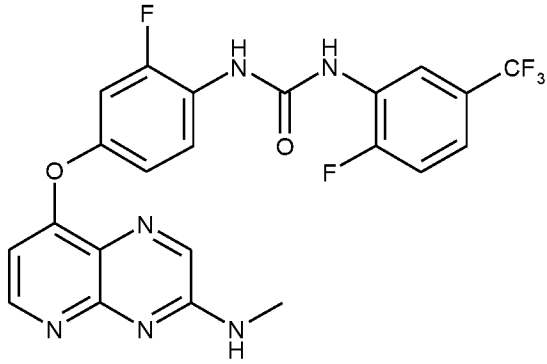
, (AA-051)



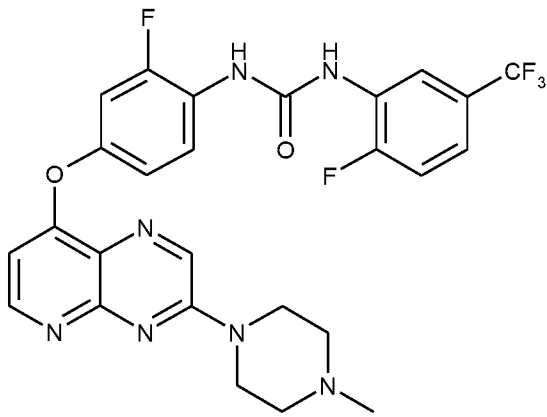
, (AA-052)



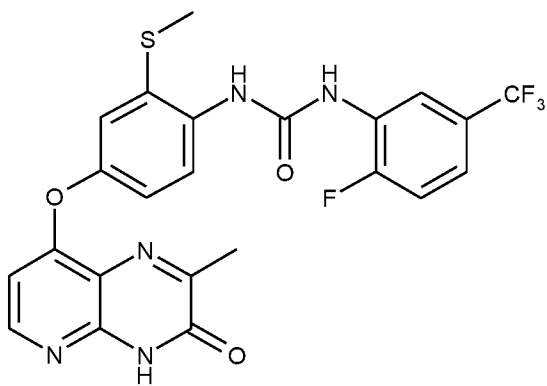
, (AA-054)



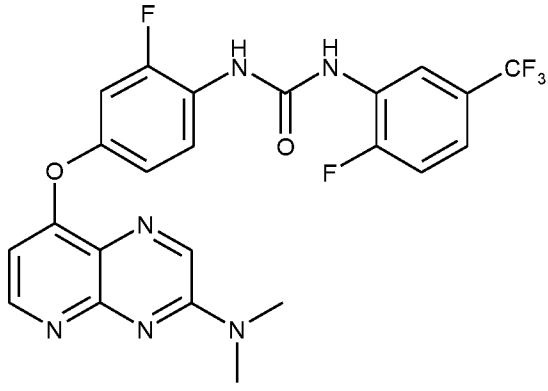
, (AA-055)



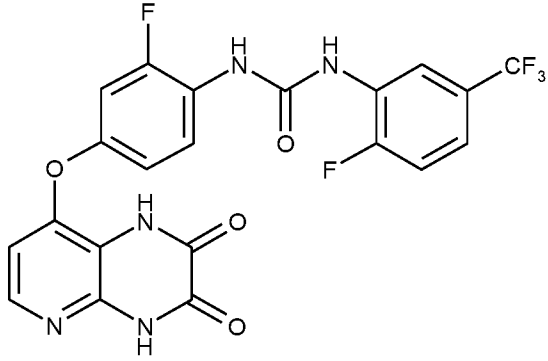
, (AA-056)



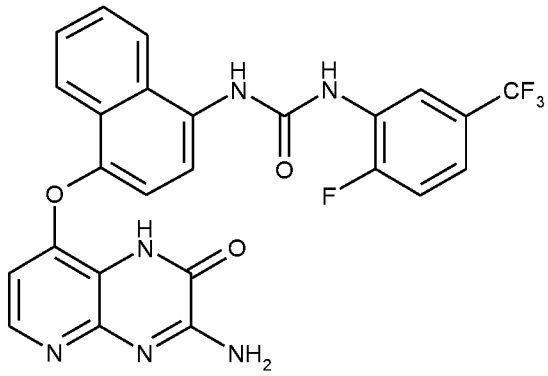
, (AA-060)



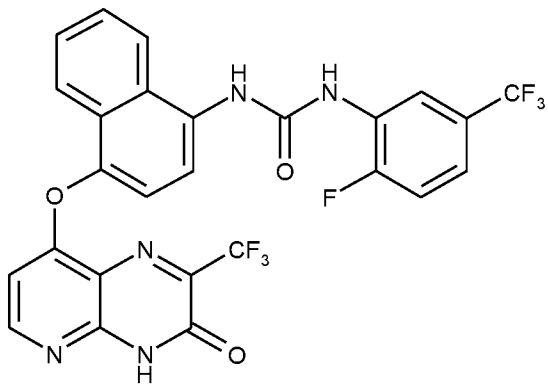
, (AA-068)



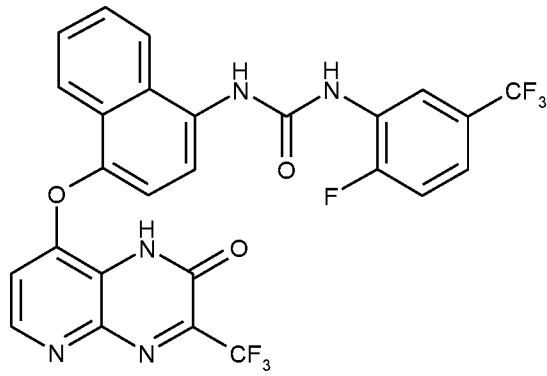
, (AA-072)



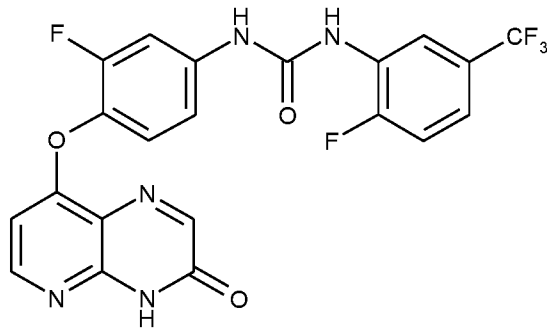
, (AA-079)



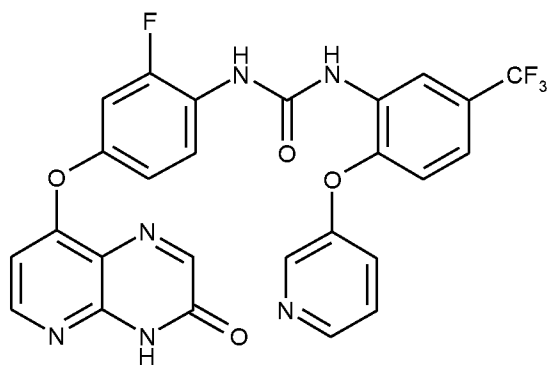
, (AA-082)



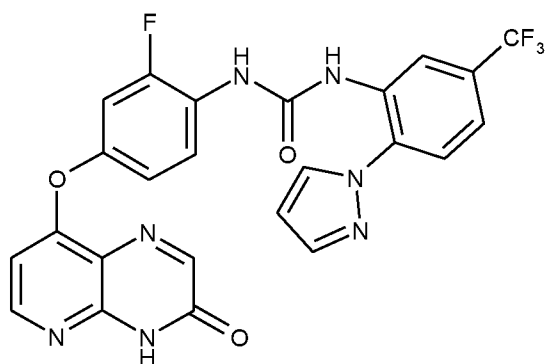
, (AA-083)



, (AA-086)

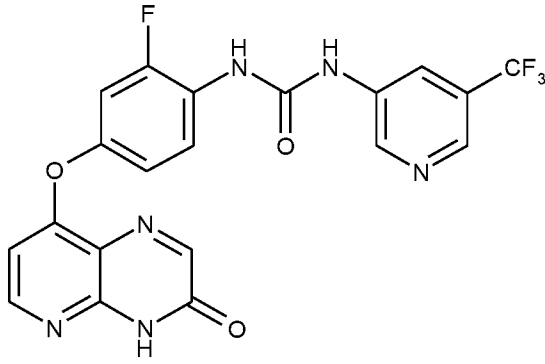


(AA-093) та



(AA-094).

37. Сполука за п. 1, якою є наступна сполука, а також її фармацевтично прийнятні солі, гідрати і сольвати:



(AA-069).

38. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-37 і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

39. Спосіб одержання фармацевтичної композиції, за яким здійснюють змішування сполуки за будь-яким з пп. 1-37 і фармацевтично прийняттого носія або розріджувача.

40. Сполука за будь-яким з пп. 1-37 для застосування для лікування людини або тварини.

41. Сполука за будь-яким з пп. 1-37 для застосування для лікування проліферативного порушення.

42. Сполука за п. 41, де зазначене проліферативне порушення являє собою рак.

43. Сполука за п. 42, де зазначений рак являє собою меланому або колоректальний рак.

44. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-37 для одержання лікарського засобу для лікування проліферативного порушення.

45. Застосування за п. 44, де зазначене проліферативне порушення являє собою рак.

46. Застосування за п. 45, де зазначений рак являє собою меланому або колоректальний рак.

47. Спосіб лікування проліферативного порушення, за яким вводять суб'єкту, що потребує зазначеного лікування, терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-37.

48. Спосіб за п. 47, де зазначене проліферативне порушення являє собою рак.

49. Спосіб за п. 48, де зазначений рак являє собою меланому або колоректальний рак.

50. Спосіб пригнічення проліферації клітин, або пригнічення розвитку клітинного циклу, або стимулювання апоптозу, або здійснення комбінації одного або декількох із зазначених впливів, *in vitro* або *in vivo*, за яким здійснюють приведення клітини в контакт із ефективною кількістю сполуки за будь-яким із пп. 1-37.

Родинні заявки

Дана заявка пов'язана з Попередньою заявкою на патент США номер 61/015019, поданою 19 грудня 2007 р., зміст якої повністю включений в даний опис за допомогою посилання.

Галузь техніки

Даний винахід у цілому відноситься до галузі терапевтичних сполук для лікування проліферативних порушень, раку, тощо й, зокрема, до деяких 8-заміщених піридо[2,3-*b*]піразинів, охарактеризованих у даному описі, які, у числі іншого, пригнічують активність RAF (наприклад, B-RAF). Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять зазначені сполуки, і до застосування зазначених сполук і композицій, як *in vitro*, так й *in vivo*, для пригнічення активності RAF (наприклад, B-RAF), пригнічення активності рецепторної тирозинкінази (РТК), пригнічення проліферації клітин і лікування захворювань і порушень, які полегшують шляхом пригнічення RAF, РТК, тощо, проліферативних порушень, таких як рак (наприклад, колоректальний рак, меланома) тощо.

Рівень техніки

У даній заявці згадується ряд патентів і публікацій з метою більш повно описати й розкрити даний винахід і рівень техніки, до якого відноситься даний винахід. Зміст кожного із згадуваних документів повністю включений в даний опис за допомогою посилання тією самою мірою, якби у випадку кожного конкретного документа було зазначено, що його зміст включень у даний опис за допомогою посилання.

У даному описі, включаючи наведену далі формулу винаходу, якщо з контексту не випливає інше, слово "включати" і його варіанти, такі як "включає" й "що включає", варто розуміти як таке, що передбачає включення, зазначеного цілого числа або стадії, або групи цілих чисел або стадій, але не виключає будь-якого іншого цілого числа або стадії, або групи цілих чисел або стадій.

Необхідно відмітити, що в даному описі й пунктах прикладеної формули винаходу форми однини включають множину, якщо з контексту явно не випливає інше. Так, наприклад, вказівка на "фармацевтичний носій" включає суміші двох або декількох зазначених носіїв, тощо.

У даному описі діапазони часто виражають у виді від "приблизно" однієї конкретної величини та/або до "приблизно" іншої конкретної величини. Якщо зазначено подібний діапазон, інший варіант реалізації включає значення від зазначеної однієї конкретної величини та/або до іншої конкретної величини. Аналогічним чином, якщо величини представлені як приблизні шляхом використання попереднього терміна "приблизно", варто розуміти, що конкретна величина утворює інший варіант реалізації.

Даний опис містить інформацію, яка може бути корисна для розуміння даного винаходу. При цьому не передбачається, що будь-яка наведена в даному описі інформація характеризує рівень техніки або відноситься до заявленого винаходу, або що будь-яка конкретно або неявним чином згадувана публікація являє собою рівень техніки.

RAF, проліферативні порушення й рак

Мутації в генах, прямо або опосередковано контролюючих ріст і диференціювання клітин, у загальному випадку вважають основною причиною раку. Злоякісні пухлини розвиваються через ряд поступових прогресуючих змін, які призводять до втрати характеристик контролю росту ракових клітин, тобто постійної нерегульованої проліферації, здатності до залучення в навколишні тканини й здатності до утворення метастаз у різних органах. Ретельно контрольовані дослідження *in vitro* допомогли визначити фактори, що характеризують ріст нормальних і пухлинних клітин, і привели до ідентифікації конкретних білків, що контролюють ріст і диференціювання клітин.

RAF являє собою ключову розташовану нижче по каскаду мішень для ГТФази *gas* й опосередковує активацію каскаду МАП-кінази, що складається з *raf*-МЕК-ЕРК. Активована ЕРК являє собою кіназу, яка послідовно впливає на ряд білків, що відповідають, серед іншого, за опосередкування росту, виживання й транскрипційні функції даного шляху. Зазначені білки включають транскрипційні фактори ELK1, C-JUN, родину Ets (включаючи Ets 1, 2 й 7) і родину FOS. Шлях сигнальної трансдукції *gas*-*raf*-МЕК-ЕРК активується у відповідь на багато клітинних стимулів, включаючи такі фактори росту, як ЕФР (EGF), ТРФ (PDGF), ФРК (KGF), тощо. Оскільки зазначений шлях являє собою основну мішень, на яку впливають фактори росту, було виявлено, що підвищувальна регуляція *raf*-МЕК-ЕРК має місце в багатьох пухлинах, залежних від факторів росту. Спостережувана приблизно в 20 % всіх пухлин мутація в одному з білків *gas* вказує на те, що даний шлях робить більш широкий внесок в онкогенез. З'являється все більше доказів того, що активуючі мутації в інших компонентах зазначеного шляху також мають місце в пухлинах у людей. Зазначене справедливе й для RAF.

Родина онкогенів RAF включає три високо консервативних гени, позначуваних A-RAF, B-RAF й C-RAF (також називаний Raf-1). Гени RAF кодують протеїнкінази, які, як вважають, грають важливу регуляторну роль у процесах сигнальної трансдукції, що регулюють проліферацію клітин. Гени RAF кодують високо консервативні серин-треонін-специфічні протеїнкінази, які залучаються до плазматичної мембрани з наступним безпосереднім зв'язуванням з малими гуанін-нуклеотидзв'язуючими білками *gas*, і зазначена подія є ініціюючою в активації RAF. Білки RAF є

частиною шляху сигнальної трансдукції, який, як вважають, складається з рецепторних тирозинкіназ, p21 Ras, протеїнкіназ RAF, кіназ Mek1 (активатор ERK або МАПКК) і кіназ ERK (МАПК), які в остаточному підсумку фосфорилують деякі клітинні субстрати, включаючи транскрипційні фактори. Передача сигналів зазначеним шляхом може опосередковувати диференціювання, проліферацію або онкогенну трансформацію в різному клітинному оточенні. Так, вважають, що кінази RAF відіграють фундаментальну роль у нормальному клітинному шляху сигнальної трансдукції, поєднуючи велику кількість факторів росту для їх сукупної дії – проліферації клітин. Оскільки білки RAF є безпосередніми, розташованими нижче по каскаду, ефекторами функції білка ras, вважають, що терапія, направлена проти кіназ RAF, буде корисна для лікування ras-залежних пухлин.

Кінази RAF регулюються й експресуються диференційовано; C-RAF охарактеризована найбільш детально й експресується у всіх органах і у всіх досліджених клітинних лініях. A-RAF й B-RAF також, очевидно, присутні повсюду, але найбільш високо експресуються в уrogenітальних і мозкових тканинах, відповідно. Оскільки B-RAF високо експресується в тканинах нервової системи, вважали, що вона обмежується зазначеними тканинами, але згодом було виявлено, що вона експресується більш широко. Хоча всі білки RAF можуть зв'язуватися з активним Ras, B-raf найбільш сильно активується онкогенним Ras і може бути основною мішенню онкогенного Ras у трансформованих клітинах.

Останні дані показали, що мутаційна активація B-RAF виявлена в ряді різних пухлин, включаючи більше 65 % злоякісних меланом, більше 10 % випадків колоректального раку (Davies, H., et al., 2002, Nature, Vol. 417, pp. 949-954; Rajagopalan, H. et al., 2002, Nature, Vol. 418, p. 934), раку яєчників (Singer, G., et al., 2003, J. Natl. Cancer Inst., Vol. 95, pp. 484- 486) і папілярного раку щитовидної залози (Brose, M., et al., 2002, Cancer Res., Vol. 62, pp. 6997-7000; Cohen, Y., et al., 2003, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., Vol. 44, pp. 2876-2878). Ряд різних мутацій B-RAF ідентифіковані в різних пухлинах, при цьому найбільш часто зустрічається мутація V600E у так називаній активаційній петлі кіназного домену (Davies, H., et al., 2002, Nature, Vol. 417, pp. 949-954).

Інші мутації B-RAF, які, як виявлено, пов'язані з раковими захворюваннями у людини, необов'язково можуть активувати B-RAF безпосередньо, але забезпечують підвищувальну регуляцію активності шляху ras-raf-MEK-ERK за механізмами, які ще не повністю зрозумілі, але можуть включати перехресний вплив з іншими ізоформами RAF, такими як A-RAF (Wan, P., et al., 2004, Cell, Vol. 116, pp. 855-867). У таких випадках пригнічення активності RAF також є метою, що забезпечує позитивний ефект у лікуванні раку.

Крім зв'язку між B-RAF і деякими видами раку, є значна кількість даних, які вказують на те, що більш широке пригнічення активності RAF може, як протипухлинна терапія, забезпечувати перевагу. Блокування шляху на рівні B-RAF могло б бути ефективним для протидії підвищувальній регуляції зазначеного шляху, викликаній онкогенними мутаціями ras, а також у випадку пухлин, що відповідають на активацію фактора росту на зазначеному шляху. Результати генетичних досліджень на *Drosophila* й *C. elegans* показують, що гомологи RAF важливі для ras-залежного впливу на диференціювання (Dickson, B., et al., 1993, Nature, Vol. 360, pp. 600- 603). Введення конститутивно активної MEK у клітини NIH3T3 може здійснювати трансформуючу дію, у той час як експресія домінантних негативних білків MEK може пригнічувати онкогенність ras-трансформованих клітинних ліній (Mansour, S.J., et al., 1994, Science, Vol. 265, pp. 966-970; Cowley, S., et al., 1994, Cell, Vol. 77, pp. 841-852). Також було виявлено, що експресія домінантного негативного білка raf пригнічує ras-залежну передачу сигналів, так само, як це робить пригнічення експресії raf за допомогою антисмислового олігонуклеотидного конструкта (Koch, W., et al., 1991, Nature, Vol. 349, pp. 426-428; Bruder, T.T., et al., 1992, Genes and Development, Vol. 6, pp. 545-556).

Ці й інші дані дозволяють припустити, що пригнічення активності RAF (наприклад, B-RAF) могло б забезпечувати перевагу у лікуванні раку, і що пригнічення активності RAF (наприклад, B-RAF) забезпечувало б особливу перевагу у тих видах раку, які містять конститутивно активовану мутацію B-raf.

Шлях raf-MEK-ERK впливає вниз по каскаду із залученням багатьох рецепторів і подразників, що вказує на широкий спектр впливу на регуляцію клітинних функцій. Із зазначеної причини інгібітори RAF можуть знайти застосування при інших хворобливих станах, пов'язаних з підвищувальною регуляцією передачі сигналів по зазначеному шляху. Шлях raf-MEK-ERK також є важливим компонентом нормальної відповіді нетрансформованих клітин на дію фактора росту. Тому інгібітори RAF можуть бути корисні при захворюваннях, при яких має місце неналежна або надлишкова проліферація нормальних тканин. Зазначені захворювання включають, але не обмежуються ними, гломерулонефрит і псоріаз. Шлях передачі сигналів у клітинах, частиною якого є RAF, також зв'язують із запальними порушеннями, що характеризуються проліферацією T-клітин (активацією й ростом T-клітин), такими як відторгнення тканини трансплантата, ендотоксичний шок і гломерулонефрит.

Було показано, що RAF (наприклад, B-RAF) є підходящою терапевтичною мішенню при гіперпроліферативних розладах, таких як рак. Активовані варіанти RAF (наприклад, B-RAF) здатні трансформувати клітини ссавців, забезпечуючи можливість придбання ними характеристик ракових клітин, при цьому ріст зазначених клітин стає залежним від мутантного білка RAF (наприклад, B-RAF).

Пригнічення активності RAF (наприклад, B-RAF) у лінії клітин раку людини, що експресують мутантні форми RAF (наприклад, B-RAF) блокує їхній ріст і, в остаточному підсумку, викликає їх загибель.

Ангіогенез

Хронічні проліферативні захворювання часто супроводжуються сильним ангіогенезом, який може вносити вклад або підтримувати запальний та/або проліферативний стан, або призводити до руйнування тканин за рахунок інвазивної проліферації кровоносних судин. (Folkman, 1997, *EXS*, Vol. 79, pp. 1-81; Folkman, 1995, *Nature Medicine*, Vol. 1, pp. 27-31; Folkman and Shing, 1992, *J. Biol. Chem.*, Vol. 267, p. 10931.)

Ангіогенез у загальному випадку використовують для опису розвитку нових або заміщуваних кровоносних судин або неоваскуляризації. Це необхідний і фізіологічно нормальний процес, завдяки якому формується судинна мережа в ембріона. У цілому, ангіогенез не спостерігається в більшості нормальних тканин у дорослих, за винятком місць протікання овуляції, менструації й загоєння ран. Однак багато захворювань характеризуються персистуючим і нерегульованим ангіогенезом. Наприклад, при артриті нові капілярні кровоносні судини впроваджуються в суглоб і руйнують хрящ (Colville-Nash and Scott, 1992, *Ann. Rhum. Dis.*, Vol. 51, p. 919). При діабеті (і при багатьох різних хворобах очей) нові судини впроваджуються в пляму або сітківку або інші структури ока й можуть призвести до сліпоти (Brooks et al., 1994, *Cell*, Vol. 79, p. 1157). З ангіогенезом пов'язують процес атеросклерозу (Kahlon et al., 1992, *Can. J. Cardiol.*, Vol. 8, p. 60). Виявлено, що ріст пухлини й метастазування залежать від ангіогенезу (Folkman, 1992, *Cancer Biol.*, Vol. 3, p. 65; Denekamp, 1993, *Br. J. Rad.*, Vol. 66, p. 181; Fidler and Ellis, 1994, *Cell*, Vol. 79, p. 185).

Виявлення залучення ангіогенезу в основні захворювання супроводжувалося дослідженнями, направленими на ідентифікацію й розробку інгібіторів ангіогенезу. Зазначені інгібітори в загальному випадку класифікують за відгуком на окремі мішені в каскаді ангіогенезу, такому як активація ендотеліальних клітин ангіогенним сигналом; синтез і вивільнення деструктивних ферментів; міграція ендотеліальних клітин; проліферація ендотеліальних клітин; і утворення капілярних трубок. Отже, ангіогенез протікає на багатьох стадіях, і вживаються спроби виявлення й розробки сполук, які блокують ангіогенез на зазначених різних стадіях.

У ряді публікацій повідомляється, що інгібітори ангіогенезу, які діють за різними механізмами, здійснюють позитивний ефект при таких захворюваннях, як рак і метастазування (O'Reilly et al., 1994, *Cell*, Vol. 79, p. 315; Ingber et al., 1990, *Nature*, Vol. 348, p. 555), захворювання очей (Friedlander et al., 1995, *Science*, Vol. 270, p. 1500), артрит (Peacock et al., 1992, *J. Exp. Med.*, Vol. 175, p. 1135; Peacock et al., 1995, *Cell. Immun.*, Vol. 160, p. 178) і гемангіома (Taraboletti et al., 1995, *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 87, p. 293).

РТК

Рецепторні тирозинкінази (РТК) відіграють важливу роль у передачі біохімічних сигналів через плазматичну мембрану клітин. Зазначені трансмембранні молекули характеристично складаються з позаклітинного ліганд-зв'язуючого домену, сполученого через сегмент у плазматичній мембрані із внутрішньоклітинним доменом тирозинкінази. Зв'язування ліганда з рецептором призводить до стимуляції пов'язаної з рецептором активності тирозинкінази, що веде до фосфорилування залишків тирозину як у рецепторі, так й в інших внутрішньоклітинних білках, призводячи до великої кількості клітинних відповідей. У цей час ідентифіковано щонайменше дев'ятнадцять окремих підродин РТК, обумовлених гомологією амінокислотних послідовностей.

ФРФ-Р

Сигнальні поліпептиди з родини фактора росту фібробластів (ФРФ) регулюють широкий спектр фізіологічних функцій, включаючи мітогенез, загоєння ран, диференціювання клітин й ангіогенез, і розвиток. Як нормальний, так і злоякісний ріст клітин, а також проліферація піддаються впливу змін локальної концентрації зазначених позаклітинних сигнальних молекул, що виступають як аутокринні і паракринні фактори. Аутокринна передача сигналів ФРФ може вносити особливий вклад у прогресування залежних від стероїдних гормонів видів раку й стан незалежності від гормонів (Powers et al., 2000, *Endocr. Relat. Cancer*, Vol. 7, pp. 165-197).

ФРФ та їх рецептори експресуються в підвищених кількостях у деяких тканинах і клітинних лініях, і вважають, що надекспресія вносить вклад у злоякісний фенотип. Крім того, ряд онкогенів є гомологами генів, що кодують рецептори факторів росту, й існує потенціал для аберантної активації залежної від ФРФ передачі сигналів при раку підшлункової залози у людей (Ozawa et al., 2001, *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, Vol. 21, pp. 27-44).

Двома прототипними членами родини є кислотний фактор росту фібробластів (кФРФ або ФРФ1) і основний фактор росту фібробластів (оФРФ або ФРФ2), і на цей момент ідентифіковано щонайменше двадцять окремих членів родини ФРФ. Клітинна відповідь на ФРФ передається через чотири типи високоафінних трансмембранних тирозинкіназних рецепторів фактора росту фібробластів, пронумерованих від 1 до 4 (від ФРФ-Р1 до ФРФ-Р4). При зв'язуванні ліганду рецептор димеризується і ауто- або транс-фосфорилує конкретні цитоплазматичні залишки тирозину для перенесення внутрішньоклітинного сигналу, який в остаточному підсумку досягає ефекторів транскрипційного

фактора в ядрі.

Руйнування шляху ФРФ-Р1 повинне впливати на проліферацію пухлинних клітин, оскільки зазначена кіназа активується в багатьох типах пухлин на додаток до проліферації ендотеліальних клітин. В надекспресії й активації ФРФ-Р1 у пов'язаній з пухлиною судинній мережі, як вважають, і полягає роль зазначених молекул у пухлинному ангиогенезі.

ФРФ-Р2 є високоафінним до кислотного та/або основного факторів росту фібробластів, а також до лігандів фактора росту кератиноцитів. ФРФ-Р2 також передає потужну остеогенну дію ФРФ у процесі росту й диференціювання остеобластів. Було показано, що мутації у ФРФ-Р2, які призводять до комплексних функціональних змін, індукують патологічне окостеніння черепних швів (краніосиностоз), що передбачає головну роль передачі сигналів ФРФ-Р у внутрімембранному формуванні кістки. Наприклад, більшість випадків синдрому Апера (AP), що характеризується передчасним окостенінням черепних швів, пов'язане із точечними мутаціями, які призводять до появи нової функції білкового продукту гена (gain-of-function), у ФРФ-Р2 (Lemonnier et al., 2001, J. Bone Miner. Res., Vol. 16, pp. 832-845).

Деякі серйозні відхилення в розвитку кістяка людини, включаючи синдроми Апера, Крузона, Джексона-Вейса, кутіс спіральний (cutis gyrata) Біара-Стівенсона й синдром Пфейфера, пов'язані з мутаціями у ФРФ-Р2. Більшість, якщо не всі, випадки синдрому Пфейфера (PS) також викликані de novo мутацією в гені ФРФ-Р2 (Meurers et al., 1996, Am. J. Hum. Genet., Vol. 58, pp. 491-498; Plomp et al., 1998, Am. J. Med. Genet., Vol. 75, 245-251), при цьому недавно було показано, що мутації у ФРФ-Р2 призводять до порушення одного з основних принципів керування специфічністю лігандів. Зокрема, дві мутантні сплайсовані форми рецептора фактора росту фібробластів, ФРФ-Р2с і ФРФ-Р2b, мають придбану здатність зв'язуватися з нетиповими лігандами ФРФ й активуватися ними. Втрата лігандної специфічності призводить до аберантної передачі сигналів, що дозволяє припустити, що важкі фенотипи зазначених хворобливих синдромів є результатом ектопічної ліганд-залежної активації ФРФ-Р2 (Yu et al., 2000, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., Vol. 97, pp. 14536-14541).

Активуючі мутації рецепторної тирозинкінази ФРФ-Р3, такі як хромосомні транслокації або точечні мутації, призводять до появи конститутивно активних рецепторів ФРФ-Р3 з порушеною регуляцією, які пов'язують з розвитком множинної мієломи й карцином сечового міхура та шийки матки (Powers, C.J., et al., 2000, Endocr. Rel. Cancer, Vol. 7, p. 165). Відповідно, пригнічення ФРФ-Р3 могло б бути корисним при лікуванні множинної мієломи, карцином сечового міхура й шийки матки.

СЕФР-Р

Судинний ендотеліальний фактор росту (СЕФР), що являє собою поліпептид, є мітогенним для ендотеліальних клітин *in vitro* і стимулює ангиогенні відповіді *in vivo*. СЕФР також зв'язують із неналежним ангиогенезом (Pinedo, H.M., et al., 2000, The Oncologist, Vol. 5 (90001), pp. 1-2). СЕФР-Р являють собою білкові тирозинкінази (БТК). БТК каталізують фосфорилування конкретних тирозильних залишків у білках, що беруть участь в регуляції росту клітин і диференціювання. (Wilks, A.F., 1990, Progress in Growth Factor Research, Vol. 2, pp. 97-111; Courtneidge, S.A., 1993, Dev. Suppl., pp. 57-64; Cooper, J.A., 1994, Semin. Cell Biol., Vol. 5(6), pp. 377-387; Paulson, R.F., 1995, Semin. Immunol., Vol. 7(4), pp. 267-277; Chan, A.C., 1996, Curr. Opin. Immunol., Vol. 8(3), pp. 394-401).

Були ідентифіковані три рецептори БТК для СЕФР: СЕФР-Р1 (Flt-1), СЕФР-Р2 (Flk-1 або KDR) і СЕФР-Р3 (Flt-4). Зазначені рецептори беруть участь в ангиогенезі й беруть участь у сигнальній трансдукції (Mustonen, T., et al., 1995, J. Cell Biol., Vol. 129, pp. 895- 898).

Особливий інтерес представляє СЕФР-Р2, який являє собою трансмембранний рецептор БТК, експресує майже переважно в ендотеліальних клітинах. Активація СЕФР-Р2 під дією СЕФР є критичною стадією в шляху сигнальної трансдукції, що ініціює пухлинний ангиогенез. Експресія СЕФР може бути конститутивною особливістю пухлинних клітин, а також може піддаватися підвищувальній регуляції у відповідь на деякі стимули. Одним з подібних стимулів є гіпоксія, при якій має місце підвищувальна регуляція експресії СЕФР як у пухлині, так й у пов'язаних з нею тканинах організму-хазяїна. Ліганд СЕФР активує СЕФР-Р2 шляхом зв'язування з позаклітинним центром зв'язування СЕФР. Це призводить до димеризації рецептора СЕФР-Р й аутофосфорилування залишків тирозину у внутрішньоклітинному домені кінази СЕФР-Р2. Домен кінази забезпечує перенесення фосфату від АТФ до залишків тирозину, тим самим забезпечуючи центри зв'язування для сигнальних білків, розташованих у каскаді нижче СЕФР-Р2, що призводить в остаточному підсумку до ініціювання ангиогенезу (McMahon, G., 2000, The Oncologist, Vol. 5(90001), pp. 3-10).

Пригнічення в центрі зв'язування кіназного домену СЕФР-Р2 блокувало б фосфорилування залишків тирозину й забезпечувало порушення ініціювання ангиогенезу.

TIE

Ангіопоетин 1 (Ang1), ліганд ендотелій-специфічної рецепторної тирозинкінази TIE-2, являє собою новий ангиогенний фактор (Davis et al., 1996, Cell, Vol. 87, pp. 1161-1169; Partanen et al., 1992, Mol. Cell Biol., Vol. 12, pp. 1698-1707; Патенти США №№ 5521073; 5879672; 5877020; і 6030831). Абревіатура TIE означає "тирозинкіназа, що містить домени, гомологічні Ig й ЕФР". TIE застосовують для ідентифікації класу рецепторних тирозинкіназ, які експресуються винятково в клітинах судинного

ендотелію й ранніх кровотворних клітинах. Зазвичай рецепторні кінази TIE характеризуються присутністю ЕФР-подібного домену й імуноглобулін-подібного домену, який складається з позаклітинних доменів, стабілізованих міжланцюговими дисульфідними зв'язками (Partanen et al., 1999, *Curr. Topics Microbiol. Immunol.*, Vol. 237, pp. 159-172). На відміну від СЕФР, що діє на ранніх стадіях розвитку судин, Ang1 і його рецептор TIE-2 діють на пізніх стадіях розвитку судин, тобто в ході судинного ремоделювання (ремоделювання відноситься до утворення просвіту судин) і дозрівання (Yancopoulos et al., 1998, *Cell*, Vol. 93, pp. 661-664; Peters, K. G., 1998, *Circ. Res.*, Vol. 83(3), pp. 342-343; Suri et al., 1996, *Cell*, Vol. 87, pp. 1171-1180).

Отже, пригнічення TIE-2 можливо могло б підходити для порушення ремоделювання й визрівання нової судинної мережі, ініційованих ангиогенезом, тим самим порушуючи процес ангиогенезу.

Eph

Найбільша підродина рецепторних тирозинкіназ (РТК), родина Eph, та їх ліганди (ефрини), відіграють важливу роль у фізіологічному й патологічному судинному процесі. Як Eph (рецептори), так й ефрини (ліганди), підрозділяються на дві групи – підродини А й В (Eph Nomenclature Committee, 1997). Зв'язування ефринових лігандів з рецепторами Eph залежить від взаємодій клітина-клітина. Недавно було показано, що взаємодії ефринів й Eph здійснюються за допомогою двонаправленої передачі сигналів. Ефрини, зв'язуючись із рецепторами Eph, ініціюють фосфорилування конкретних залишків тирозину в цитоплазматичному домені рецепторів Eph. У відповідь на зв'язування з рецептором Eph ефриновий ліганд також піддається фосфорилуванню тирозину, так називаний "зворотній" передачі сигналу (Holland, S.J., et al., 1996, *Nature*, Vol. 383, pp. 722- 725; Bruckner et al., 1997, *Science*, Vol. 275, pp. 1640- 1643).

РТК Eph та їх ефринові ліганди відіграють важливу роль в ембріональному розвитку судин. Руйнування конкретних рецепторів Eph і лігандів (включаючи ефрин-В2) призводить до порушень ремоделювання судин, формування судинної структури й розростання судин, призводячи до загибелі ембріона (Wang, H.U., et al., 1998, *Cell*, Vol. 93, pp. 741- 753; Adams, R.H., et al., 1999, *Genes Dev*, Vol. 13, pp. 295- 306; Gale and Yancopoulos, 1999, *Genes Dev*, Vol. 13, pp. 1055- 1066; Helbling, P.M., et al., 2000, *Development*, Vol. 127, pp. 269- 278). Координувана експресія системи Eph/ефрин визначає фенотип ембріональних судинних структур: ефрин-В2 є присутнім в артеріальних ендотеліальних клітинах (ЕК), тоді як Eph4 є присутнім у венозних ЕК (Gale and Yancopoulos, 1999, *Genes Dev*, Vol. 13, pp. 1055- 1066; Shin, D., et al., 2001, *Dev Biol*, Vol. 230, pp. 139- 150). Недавно було показано, що конкретні Eph й ефрини залучено в процеси росту пухлин й ангиогенезу.

Було виявлено, що Eph й ефрини надекспресуються в багатьох пухлинах у людей. Зокрема, ідентифікована роль Eph2 у дрібноклітинній карциномі легень (Tang, X.X., et al., 1999, *Clin Cancer Res*, Vol. 5, pp. 455- 460), нейроblastомах у людей (Tang, X.X., et al., 1999, *Clin Cancer Res*, Vol. 5, pp. 1491-1496) і колоректальному раку (Liu, W., et al., 2004, *Brit. J. Canc.*, Vol. 90, pp. 1620-1626), а також виявлено, що більш високі рівні експресії Eph й ефринів, включаючи Eph2, корелюють із більшою швидкістю розвитку й метастазування пухлин (Nakamoto, M. and Bergemann, A.D., 2002, *Microsc. Res Tech*, Vol. 59, pp. 58–67).

Отже, вважають, що пригнічення Eph2 здатне забезпечувати порушення ангиогенезу, зокрема, у деяких пухлинах, у яких спостерігається надекспресія.

Авторами даного винаходу були виявлені сполуки, які, наприклад, пригнічують активність RAF (наприклад, B-RAF) та/або підходять для лікування, наприклад, проліферативних порушень, раку, тощо.

Короткий опис винаходу

Один з аспектів даного винаходу відноситься до деяких 8-заміщених піридо[2,3-*b*]піразинів (позначених у даному описі як "сполуки PDP8"), наведених у даному описі.

Інший аспект даного винаходу відноситься до композиції (наприклад, фармацевтичної композиції), що містить сполуку PDP8 згідно із даним описом і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

Інший аспект даного винаходу відноситься до способу одержання композиції (наприклад, фармацевтичної композиції), що включає стадію змішування сполуки PDP8 згідно із даним описом й фармацевтично прийняттого носія або розріджувача.

Інший аспект даного винаходу відноситься до способу пригнічення активності RAF (наприклад, B-RAF) у клітині, *in vitro* або *in vivo*, що включає приведення зазначеної клітини в контакт із ефективною кількістю сполуки PDP8 згідно із даним описом.

Інший аспект даного винаходу відноситься до способу пригнічення активності рецепторної тирозинкінази (РТК), такої як ФРФ-Р, Tie, СЕФР-Р та/або активності Eph, наприклад, ФРФ-Р1, ФРФ-Р2, ФРФ-Р3, Tie2, СЕФР-Р2 та/або активності Eph2 у клітині, *in vitro* або *in vivo*, що включає приведення зазначеної клітини в контакт із ефективною кількістю сполуки PDP8 згідно із даним описом.

Інший аспект даного винаходу відноситься до способу регулювання (наприклад, пригнічення) клітинної проліферації (наприклад, проліферації клітини), пригнічення розвитку клітинного циклу, стимулювання апоптозу, або сполучення одного або декількох зазначених способів, *in vitro* або *in vivo*, що включає приведення зазначеної клітини в контакт із ефективною кількістю сполуки PDP8 згідно із

даним описом.

Інший аспект даного винаходу відноситься до способу лікування, що включає введення суб'єктові, який потребує зазначеного лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки PDP8 згідно із даним описом, переважно у виді фармацевтичної композиції.

Інший аспект даного винаходу відноситься до сполуки PDP8 згідно із даним описом для застосування в способі лікування людини або тварини за допомогою терапії.

Інший аспект даного винаходу відноситься до сполуки PDP8 згідно із даним описом для застосування в способі лікування людини або тварини за допомогою терапії, причому зазначену сполуку застосовують у сполученні з іншими фармацевтично активними речовинами.

Інший аспект даного винаходу відноситься до застосування сполуки PDP8 згідно із даним описом для одержання лікарського засобу для застосування при лікуванні.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, зазначене лікування являє собою лікування захворювання або порушення (наприклад, раку), що характеризується підвищувальною регуляцією та/або активацією RAF (наприклад, B-RAF) та/або полегшуваного шляхом пригнічення RAF (наприклад, B-RAF).

Відповідно до одного з варіантів реалізації, зазначене лікування являє собою лікування захворювання або порушення (наприклад, раку), що характеризується підвищувальною регуляцією та/або активацією рецепторної тирозинкінази (РТК) та/або полегшуваного шляхом пригнічення рецепторної тирозинкінази (РТК). Приклади РТК включають ФРФ-Р, Tie, СЕФР-Р та/або Eph, наприклад, ФРФ-Р1, ФРФ-Р2, ФРФ-Р3, Tie2, СЕФР-Р2 та/або Eph2.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, зазначене лікування являє собою лікування захворювання або порушення, що характеризується неналежним, надлишковим та/або небажаним ангиогенезом.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, зазначене лікування являє собою лікування проліферативного порушення.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, зазначене лікування являє собою лікування раку.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, зазначене лікування являє собою лікування меланоми.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, зазначене лікування являє собою лікування колоректального раку.

Інший аспект даного винаходу відноситься до набору, що містить (а) сполуку PDP8 згідно із даним описом, переважно представлену у виді фармацевтичної композиції й у підходящому контейнері та/або підходящій упаковці; та (б) інструкції із застосування, наприклад, письмові інструкції по введенню зазначеної сполуки.

Інший аспект даного винаходу відноситься до сполуки PDP8, яка може бути одержана за допомогою способу синтезу згідно із даним описом або способу, що включає спосіб синтезу згідно із даним описом.

Інший аспект даного винаходу відноситься до сполуки PDP8, одержаної за способом синтезу згідно із даним описом або способом, що включає спосіб синтезу згідно із даним описом.

Інший аспект даного винаходу відноситься до нових проміжних сполук згідно із даним описом, що підходить для застосування в способах синтезу згідно із даним описом.

Інший аспект даного винаходу відноситься до застосування зазначених нових проміжних сполук згідно із даним описом в способах синтезу згідно із даним описом.

Для фахівця в даній галузі техніки очевидно, що ознаки й переважні варіанти реалізації одного з аспектів даного винаходу будуть також відноситися до інших аспектів даного винаходу.

Короткий опис креслень

Фігура 1 являє собою графік відносного об'єму пухлини як функції кількості днів з моменту інокуляції для Дослідження 1 In Vivo (AA-018) (не стандартизовано) (5 мг/кг/доба) (внутрічеревно).

Фігура 2 являє собою графік відносного об'єму пухлини як функції кількості днів з моменту інокуляції для Дослідження 2 In Vivo (AA-018) (не стандартизовано) (10 мг/кг/доба) (внутрічеревно).

Фігура 3 являє собою графік відносного об'єму пухлини як функції кількості днів з моменту інокуляції для Дослідження 3 In Vivo (AA-019) (не стандартизовано) (5 мг/кг/доба) (внутрічеревно).

Фігура 4 являє собою графік відносного об'єму пухлини як функції кількості днів з моменту інокуляції для Дослідження 4 In Vivo (AA-019) (не стандартизовано) (10 мг/кг/доба) (внутрічеревно).

Фігура 5 являє собою графік відносного об'єму пухлини як функції кількості днів з моменту інокуляції для Дослідження 5 In Vivo (AA-019) (не стандартизовано) (15 мг/кг/доба) (перорально).

Фігура 6 являє собою графік відносного об'єму пухлини як функції кількості днів з моменту інокуляції для Дослідження 6 In Vivo (AA-019) (стандартизовано) (10/5 мг/кг/доба) (внутрічеревно).

Фігура 7 являє собою графік відносного об'єму пухлини як функції кількості днів з моменту інокуляції для Дослідження 7 In Vivo (AA-019) (стандартизовано) (15 мг/кг/доба) (перорально).

Фігура 8 являє собою графік відносного об'єму пухлини як функції кількості днів з моменту інокуляції для Дослідження 8 In Vivo (AA-062) (стандартизовано) (50 мг/кг/доба) (перорально).

Фігура 9 являє собою графік відносного об'єму пухлини як функції кількості днів з моменту

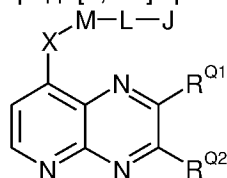
інокуляції для Дослідження 9 In Vivo (AA-067) (стандартизовано) (10 мг/кг/доба) (перорально).

Фігура 10 являє собою графік відносного об'єму пухлини як функції кількості днів з моменту інокуляції для Дослідження 10 In Vivo (AA-017) (стандартизовано) (20 мг/кг/доба) (перорально).

Детальний опис винаходу

Сполуки

Один з аспектів даного винаходу відноситься до сполук, обраних із сполук наступної формули й фармацевтично прийнятних солей, гідратів і сольватів зазначених сполук (для простоти в сукупності позначених у даному описі як "8-заміщені піrido[2,3-b]піразини" й "сполуки PDP8"):



де:

$-R^{Q1}$ незалежно являє собою $-H$, $-R^1$, $-R^{1X}$, $-Cl$, $-OH$, $-OR^1$, $-OR^{1X}$, $-SH$, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^{1_2}$ або $-NR^{R^A R^B}$;

де:

кожен $-R^1$ незалежно являє собою насичений аліфатичний C_{1-6} алкіл, незаміщений або заміщений, наприклад, однією або декількома групами, обраними з $-OH$, $-OR^{11}$, $-NH_2$, $-NHR^{11}$ й $-NR^{11_2}$, де кожен $-R^{11}$ незалежно являє собою насичений аліфатичний C_{1-3} алкіл;

кожен $-R^{1X}$ незалежно являє собою насичений аліфатичний C_{1-4} алкіл, заміщений однією або декількома групами, обраними з $-F$, $-Cl$, $-Br$ й $-I$; і

$-NR^{R^A R^B}$ незалежно являє собою азетидино, піролідино, піперидино, піперазино, морфоліно, азепіно або діазепіно й можливо заміщений однією або декількома групами, обраними з насиченого аліфатичного C_{1-4} алкілу;

$-R^{Q2}$ незалежно являє собою $-H$, $-R^2$, $-R^{2X}$, $-Cl$, $-OH$, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^{2_2}$ або $-NR^{R^C R^D}$;

де:

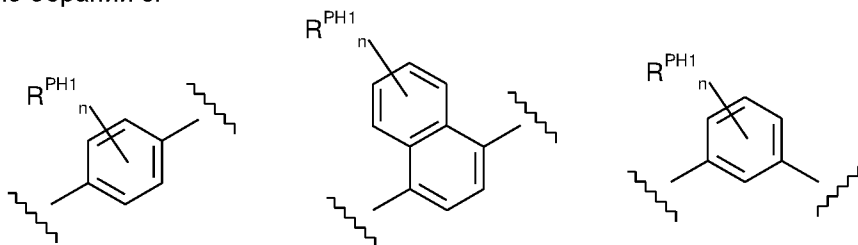
кожен $-R^2$ незалежно являє собою насичений аліфатичний C_{1-6} алкіл, незаміщений або заміщений, наприклад, однією або декількома групами, обраними з $-OH$, $-OR^{22}$, $-NH_2$, $-NHR^{22}$ й $-NR^{22_2}$, де кожен $-R^{22}$ незалежно являє собою насичений аліфатичний C_{1-3} алкіл;

кожен $-R^{2X}$ незалежно являє собою насичений аліфатичний C_{1-4} алкіл, заміщений однією або декількома групами, обраними з $-F$, $-Cl$, $-Br$ й $-I$; і

$-NR^{R^C R^D}$ незалежно являє собою азетидино, піролідино, піперидино, піперазино, морфоліно, азепіно або діазепіно й можливо заміщений однією або декількома групами, обраними з насиченого аліфатичного C_{1-4} алкілу;

$-X$ незалежно являє собою $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$ або $-S(=O)_2-$;

$-M$ незалежно обраний з:



де:

кожен n незалежно дорівнює 0, 1 або 2; і

кожен R^{PH1} незалежно являє собою $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^3$, $-R^{3Y}$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^3$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NHR^3$, $-NR^{3_2}$, $-CN$, $-SH$ або $-SR^3$;

де кожен $-R^3$ незалежно являє собою насичений аліфатичний C_{1-4} алкіл, і кожен $-R^{3Y}$ незалежно являє собою аліфатичний C_{2-6} алкеніл або аліфатичний C_{2-6} алкініл;

J - L - незалежно обраний з:

J - NR^{N1} - $C(=Y)$ - NR^{N1} -;

J - CH_2 - NR^{N1} - $C(=Y)$ - NR^{N1} -;

J - NR^{N1} - $C(=Y)$ - NR^{N1} - CH_2 -;

J - NR^{N1} - $C(=Y)$ -;

J - CH_2 - NR^{N1} - $C(=Y)$ -;

J - NR^{N1} - $C(=Y)$ - CH_2 -;

J - CH_2 - NR^{N1} - $C(=Y)$ - CH_2 -;

$J-CH_2-CH_2-NR^{N1}-C(=Y)-$,
 $J-NR^{N1}-C(=Y)-CH_2-CH_2-$,
 $J-NR^{N1}-C(=Y)-CH_2-NR^{N1}-$,
 $J-NR^{N1}-CH_2-NR^{N1}-C(=Y)-$,
 $J-C(=Y)-NR^{N1}-$,
 $J-CH_2-C(=Y)-NR^{N1}-$,
 $J-C(=Y)-NR^{N1}-CH_2-$,
 $J-CH_2-C(=Y)-NR^{N1}-CH_2-$,
 $J-CH_2-CH_2-C(=Y)-NR^{N1}-$,
 $J-C(=Y)-NR^{N1}-CH_2-CH_2-$,
 $J-NR^{N1}-CH_2-C(=Y)-NR^{N1}-$,
 $J-C(=Y)-NR^{N1}-CH_2-NR^{N1}-$,
 $J-C(=Y)-CH_2-NR^{N1}-$,
 $J-C(=Y)-CH_2-NR^{N1}-CH_2-$,
 $J-C(=Y)-CH_2-CH_2-NR^{N1}-$,
 $J-CH_2-C(=Y)-CH_2-NR^{N1}-$,
 $J-NR^{N1}-CH_2-C(=Y)-$,
 $J-NR^{N1}-CH_2-C(=Y)-CH_2-$,
 $J-NR^{N1}-CH_2-CH_2-C(=Y)-$,
 $J-CH_2-NR^{N1}-CH_2-C(=Y)-$,
 $J-NR^{N1}-S(=O)_2-NR^{N1}-$,
 $J-NR^{N1}-S(=O)_2-NR^{N1}-CH_2-$,
 $J-CH_2-NR^{N1}-S(=O)_2-NR^{N1}-$,
 $J-NR^{N1}-S(=O)_2-$,
 $J-NR^{N1}-S(=O)_2-CH_2-$,
 $J-CH_2-NR^{N1}-S(=O)_2-$,
 $J-CH_2-NR^{N1}-S(=O)_2-CH_2-$,
 $J-CH_2-CH_2-NR^{N1}-S(=O)_2-$,
 $J-NR^{N1}-S(=O)_2-CH_2-CH_2-$,
 $J-NR^{N1}-S(=O)_2-CH_2-NR^{N1}-$,
 $J-NR^{N1}-CH_2-NR^{N1}-S(=O)_2-$,
 $J-S(=O)_2-NR^{N1}-$,
 $J-S(=O)_2-NR^{N1}-CH_2-$,
 $J-CH_2-S(=O)_2-NR^{N1}-$,
 $J-CH_2-S(=O)_2-NR^{N1}-CH_2-$,
 $J-CH_2-CH_2-S(=O)_2-NR^{N1}-$,
 $J-S(=O)_2-NR^{N1}-CH_2-CH_2-$,
 $J-S(=O)_2-NR^{N1}-CH_2-NR^{N1}-$, і
 $J-NR^{N1}-CH_2-S(=O)_2-NR^{N1}-$;

де:

кожен $-R^{N1}$ незалежно являє собою $-H$ або насичений аліфатичний C_{1-4} алкіл; і

кожен $=Y$ незалежно являє собою $=O$ або $=S$; і

$-J$ незалежно являє собою феніл або C_{5-6} гетероарил, можливо заміщений, наприклад, одним або декількома замісниками, обраними з:

$-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CF_3$, $-OCF_3$,
 $-R^4$, $-R^{4S}$, $-R^{4A}$, $-R^{4B}$, $-R^{4C}$, $-L^4$, R^{4C} , $-Ar$, $-L^4$, Ar ,
 $-OH$, $-OR^4$, $-L^4$, OH , $-L^4$, OR^4 , $-O$, L^4 , OH , $-O$, L^4 , OR^4 ,
 $-OR^{4C}$, $-O$, L^4 , R^{4C} , $-OAr$, $-O$, L^4 , Ar ,
 $-SH$, $-SR^4$, $-CN$, $-NO_2$,
 $-NH_2$, $-NHR^{4SS}$, $-R^N$,
 $-L^4$, NH_2 , $-L^4$, NHR^{4SS} , $-L^4$, R^N ,
 $-O$, L^4 , NH_2 , $-O$, L^4 , NHR^{4SS} , $-O$, L^4 , R^N ,
 $-NH$, L^4 , NH_2 , $-NH$, L^4 , NHR^{4SS} , $-NH$, L^4 , R^N ,
 $-NR^4$, L^4 , NH_2 , $-NR^4$, L^4 , NHR^{4SS} , $-NR^4$, L^4 , R^N ,

де:

кожен $-R^4$ незалежно являє собою насичений аліфатичний C_{1-6} алкіл;

кожен $-R^{4S}$ незалежно являє собою насичений аліфатичний C_{1-6} алкіл, заміщений однією або декількома групами, обраними з $-OH$, $-OR^{4SS}$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{4SS}$, $-NH_2$, $-NHR^{4SS}$, $-N(R^{4SS})_2$, $-R^N$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{4SS}$, $-C(=O)N(R^{4SS})_2$ й $-C(=O)R^N$;

кожен $-R^{4A}$ незалежно являє собою аліфатичний C_{2-6} алкеніл;

кожен $-R^{4B}$ незалежно являє собою аліфатичний C_{2-6} алкініл;

кожен $-R^{4C}$ незалежно являє собою можливо заміщений насичений C_{3-6} циклоалкіл, наприклад,

Відповідно до одного з варіантів реалізації, $-R^{Q2}$ незалежно являє собою $-H$, $-R^2$, $-Cl$, $-OR^2$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^2_2$ або $-NR^{RCR^{RD}}$.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, $-R^{Q2}$ незалежно являє собою $-R^2$, $-Cl$, $-OR^2$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^2_2$ або $-NR^{RCR^{RD}}$.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, $-R^{Q2}$ незалежно являє собою $-H$, $-OH$, $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, морфоліно або піперазіно, або N-метилпіперазіно.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, $-R^{Q2}$ незалежно являє собою $-OH$, $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, морфоліно або піперазіно, або N-метилпіперазіно.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, $-R^{Q2}$ незалежно являє собою $-H$, $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, морфоліно або піперазіно, або N-метилпіперазіно.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, $-R^{Q2}$ незалежно являє собою $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, морфоліно або піперазіно, або N-метилпіперазіно.

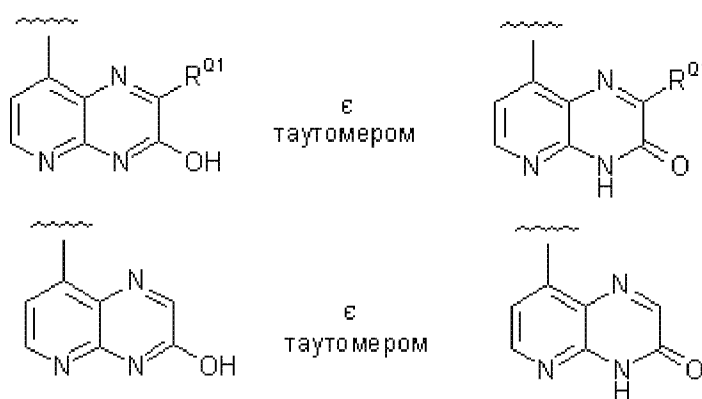
Відповідно до одного з варіантів реалізації, $-R^{Q2}$ незалежно являє собою $-H$, $-OH$, $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, морфоліно або піперазіно, або N-метилпіперазіно.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, $-R^{Q2}$ незалежно являє собою $-OH$, $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, морфоліно або піперазіно, або N-метилпіперазіно.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, $-R^{Q2}$ незалежно являє собою $-H$, $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, морфоліно або піперазіно, або N-метилпіперазіно.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, $-R^{Q2}$ незалежно являє собою $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, морфоліно або піперазіно, або N-метилпіперазіно.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, $-R^{Q2}$ являє собою $-OH$. У зазначеному випадку можлива таутомеризація, і нижче наведені два еквівалентних таутомера.



Деякі комбінації груп $-R^{Q1}$ й $-R^{Q2}$: Обидві не є $-H$

Відповідно до одного з варіантів реалізації:

або

$-R^{Q1}$ незалежно являє собою $-H$, $-R^1$, $-R^{1X}$, $-Cl$, $-OH$, $-OR^1$, $-OR^{1X}$, $-SH$, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ або $-NR^{RAR^{RB}}$; і

$-R^{Q2}$ незалежно являє собою $-R^2$, $-R^{2X}$, $-Cl$, $-OH$, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^2_2$ або $-NR^{RCR^{RD}}$;

або:

$-R^{Q1}$ незалежно являє собою $-R^1$, $-R^{1X}$, $-Cl$, $-OH$, $-OR^1$, $-OR^{1X}$, $-SH$, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^1_2$ або $-NR^{RAR^{RB}}$; і

$-R^{Q2}$ незалежно являє собою $-H$, $-R^2$, $-R^{2X}$, $-Cl$, $-OH$, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^2_2$ або $-NR^{RCR^{RD}}$.

Відповідно до одного з варіантів реалізації:

або:

$-R^{Q1}$ незалежно являє собою $-H$, $-OH$, $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, морфоліно або піперазіно, або N-метилпіперазіно; і

$-R^{Q2}$ незалежно являє собою $-OH$, $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, морфоліно або піперазіно, або N-метилпіперазіно;

або:

$-R^{Q1}$ незалежно являє собою $-OH$, $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, морфоліно або піперазіно, або N-метилпіперазіно; і

$-R^{Q2}$ незалежно являє собою $-H$, $-OH$, $-Me$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, морфоліно або піперазіно, або N-метилпіперазіно.

Деякі комбінації груп $-R^{Q1}$ й $-R^{Q2}$: Тільки одна являє собою $-OH$

Відповідно до одного з варіантів реалізації:

або:

-R^{Q1} незалежно являє собою -OH; і
-R^{Q2} незалежно являє собою -H, -R², -R^{2X}, -Cl, -OR², -OR^{2X}, -SH, -SR², -NH₂, -NHR², -NR²₂ або
-NR^{R^CR^RD}; і
або:
-R^{Q1} незалежно являє собою -H, -R¹, -R^{1X}, -Cl, -OR¹, -OR^{1X}, -SH, -SR¹, -NH₂, -NHR¹, -NR¹₂ або
-NR^{R^AR^RB}; і
-R^{Q2} незалежно являє собою -OH.
Відповідно до одного з варіантів реалізації:
-R^{Q1} незалежно являє собою -OH; і
-R^{Q2} незалежно являє собою -H, -R², -R^{2X}, -Cl, -OR², -OR^{2X}, -SH, -SR², -NH₂, -NHR², -NR²₂ або
-NR^{R^CR^RD}.
Відповідно до одного з варіантів реалізації:
-R^{Q1} незалежно являє собою -H, -R¹, -R^{1X}, -Cl, -OR¹, -OR^{1X}, -SH, -SR¹, -NH₂, -NHR¹, -NR¹₂ або
-NR^{R^AR^RB}; і
-R^{Q2} незалежно являє собою -OH.
Відповідно до одного з варіантів реалізації:
або:
-R^{Q1} незалежно являє собою -OH; і
-R^{Q2} незалежно являє собою -H, -Me, -CF₃, -CH₂Br, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, морфоліно або піперазино,
або N-метилпіперазино;
або:
-R^{Q1} незалежно являє собою -H, -Me, -CF₃, -CH₂Br, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, морфоліно або піперазино,
або N-метилпіперазино; і
-R^{Q2} незалежно являє собою -OH.
Відповідно до одного з варіантів реалізації:
-R^{Q1} незалежно являє собою -OH; і
-R^{Q2} незалежно являє собою -H, -Me, -CF₃, -CH₂Br, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, морфоліно або піперазино,
або N-метилпіперазино.
Відповідно до одного з варіантів реалізації:
-R^{Q1} незалежно являє собою -H, -Me, -CF₃, -CH₂Br, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, морфоліно або піперазино,
або N-метилпіперазино; і
-R^{Q2} незалежно являє собою -OH.
Відповідно до одного з варіантів реалізації:
або:
-R^{Q1} являє собою -OH, і
-R^{Q2} незалежно являє собою -H, -Me, -NH₂, -NHMe, морфоліно або піперазино, або
N-метилпіперазино.
або:
-R^{Q1} незалежно являє собою -H, -Me, -NH₂, -NHMe, морфоліно або піперазино, або
N-метилпіперазино, і
-R^{Q2} являє собою -OH.
Відповідно до одного з варіантів реалізації:
-R^{Q1} являє собою -OH, і
-R^{Q2} незалежно являє собою -H, -Me, -NH₂, -NHMe, морфоліно або піперазино, або
N-метилпіперазино.
Відповідно до одного з варіантів реалізації,
-R^{Q1} незалежно являє собою -H, -Me, -NH₂, -NHMe, морфоліно або піперазино, або
N-метилпіперазино, і
-R^{Q2} являє собою -OH.
Відповідно до одного з варіантів реалізації:
або:
-R^{Q1} являє собою -Me або -NH², і
-R^{Q2} являє собою -OH;
або:
-R^{Q1} являє собою -OH, і
-R^{Q2} являє собою -Me або -NH².
Відповідно до одного з варіантів реалізації:
-R^{Q1} являє собою -Me або -NH², і
-R^{Q2} являє собою -OH.
Відповідно до одного з варіантів реалізації:
-R^{Q1} являє собою -OH, і
-R^{Q2} являє собою -Me або -NH².

Відповідно до одного з варіантів реалізації:

або:

$-R^{Q1}$ являє собою $-OH$, і

$-R^{Q2}$ являє собою $-H$;

або:

$-R^{Q1}$ являє собою $-H$, і

$-R^{Q2}$ являє собою $-OH$.

Відповідно до одного з варіантів реалізації:

$-R^{Q1}$ являє собою $-OH$, і

$-R^{Q2}$ являє собою $-H$.

Відповідно до одного з варіантів реалізації:

$-R^{Q1}$ являє собою $-H$, і

$-R^{Q2}$ являє собою $-OH$.

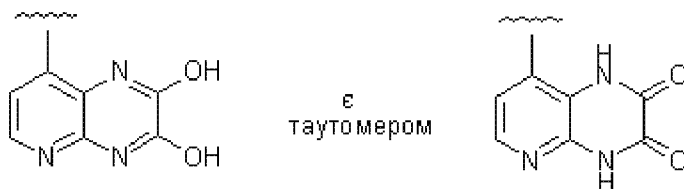
Деякі комбінації груп $-R^{Q1}$ й $-R^{Q2}$: Обидві являють собою $-OH$

Відповідно до одного з варіантів реалізації:

$-R^{Q1}$ являє собою $-OH$ й

$-R^{Q2}$ являє собою $-OH$.

У зазначеному випадку можлива таутомеризація, і нижче наведені два еквівалентних таутомера.



Деякі комбінації груп $-R^{Q1}$ й $-R^{Q2}$: Жодна не є $-OH$

Відповідно до одного з варіантів реалізації:

$-R^{Q1}$ незалежно являє собою $-H$, $-R^1$, $-R^{1X}$, $-Cl$, $-OR^1$, $-OR^{1X}$, $-SH$, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^{1_2}$ або $-NR^{RARRB}$; і

$-R^{Q2}$ незалежно являє собою $-H$, $-R^2$, $-R^{2X}$, $-Cl$, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^{2_2}$ або $-NR^{RCR RD}$.

Відповідно до одного з варіантів реалізації:

$-R^{Q1}$ незалежно являє собою $-H$, $-R^1$, $-Cl$, $-OR^1$, $-SH$, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^{1_2}$ або $-NR^{RARRB}$; і

$-R^{Q2}$ незалежно являє собою $-H$, $-R^2$, $-Cl$, $-OR^2$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^{2_2}$ або $-NR^{RCR RD}$.

Відповідно до одного з варіантів реалізації:

$-R^{Q1}$ незалежно являє собою $-H$, $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, морфоліно або піперазіно, або N-метилпіперазіно; і

$-R^{Q2}$ незалежно являє собою $-H$, $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, морфоліно або піперазіно, або N-метилпіперазіно.

Відповідно до одного з варіантів реалізації:

$-R^{Q1}$ незалежно являє собою $-H$; і

$-R^{Q2}$ незалежно являє собою $-H$, $-Me$, $-NH_2$, $-NHMe$, морфоліно або піперазіно, або N-метилпіперазіно.

Деякі комбінації груп $-R^{Q1}$ й $-R^{Q2}$: Жодна не є $-OH$ й обидві не є одночасно $-H$

Відповідно до одного з варіантів реалізації:

або:

$-R^{Q1}$ незалежно являє собою $-H$, $-R^1$, $-R^{1X}$, $-Cl$, $-OR^1$, $-OR^{1X}$, $-SH$, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^{1_2}$ або $-NR^{RARRB}$; і

$-R^{Q2}$ незалежно являє собою $-R^2$, $-R^{2X}$, $-Cl$, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^{2_2}$ або $-NR^{RCR RD}$;

або:

$-R^{Q1}$ незалежно являє собою $-R^1$, $-R^{1X}$, $-Cl$, $-OR^1$, $-OR^{1X}$, $-SH$, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^{1_2}$ або $-NR^{RARRB}$;

$-R^{Q2}$ незалежно являє собою $-H$, $-R^2$, $-R^{2X}$, $-Cl$, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^{2_2}$ або $-NR^{RCR RD}$.

Відповідно до одного з варіантів реалізації:

$-R^{Q1}$ незалежно являє собою $-H$, $-R^1$, $-R^{1X}$, $-Cl$, $-OR^1$, $-OR^{1X}$, $-SH$, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^{1_2}$ або $-NR^{RARRB}$; і

$-R^{Q2}$ незалежно являє собою $-R^2$, $-R^{2X}$, $-Cl$, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^{2_2}$ або $-NR^{RCR RD}$.

Відповідно до одного з варіантів реалізації:

$-R^{Q1}$ незалежно являє собою $-R^1$, $-R^{1X}$, $-Cl$, $-OR^1$, $-OR^{1X}$, $-SH$, $-SR^1$, $-NH_2$, $-NHR^1$, $-NR^{1_2}$ або $-NR^{RARRB}$;

$-R^{Q2}$ незалежно являє собою $-H$, $-R^2$, $-R^{2X}$, $-Cl$, $-OR^2$, $-OR^{2X}$, $-SH$, $-SR^2$, $-NH_2$, $-NHR^2$, $-NR^{2_2}$ або

-CF₃ або -CH₂Br.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, кожен -R^{2X}, якщо він присутній, незалежно являє собою -CF₃.

Групи -NR^{RA}R^{RB} й -NR^{RC}RRD

Відповідно до одного з варіантів реалізації:

-NR^{RA}R^{RB}, якщо він присутній, незалежно являє собою азетидино, піролідино, піперидино, піперазино, морфоліно, азепіно або діазепіно, і можливо заміщений однією або декількома групами, обраними з насиченого аліфатичного C₁₋₄алкілу; і

-NR^{RC}RRD, якщо він присутній, незалежно являє собою азетидино, піролідино, піперидино, піперазино, морфоліно, азепіно або діазепіно, і можливо заміщений однією або декількома групами, обраними з насиченого аліфатичного C₁₋₄алкілу.

Відповідно до одного з варіантів реалізації:

-NR^{RA}R^{RB}, якщо він присутній, незалежно являє собою піперидино, піперазино або морфоліно й можливо заміщений однією або декількома групами, обраними з насиченого аліфатичного C₁₋₄алкілу; і

-NR^{RC}RRD, якщо він присутній, незалежно являє собою піперидино, піперазино або морфоліно й можливо заміщений однією або декількома групами, обраними з насиченого аліфатичного C₁₋₄алкілу.

Група -X-

Відповідно до одного з варіантів реалізації, -X- незалежно являє собою -O-, -S-, -S(=O)- або -S(=O)₂-.

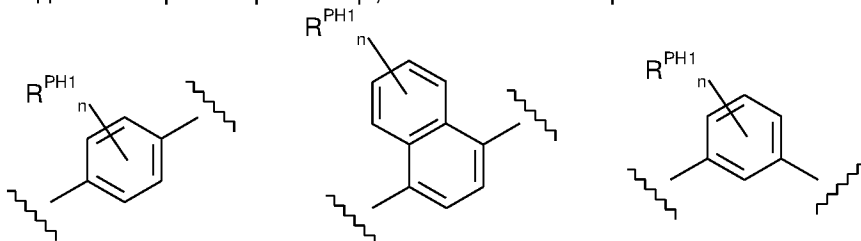
Відповідно до одного з варіантів реалізації, -X- незалежно являє собою -O- або -S-.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, -X- незалежно являє собою -O-.

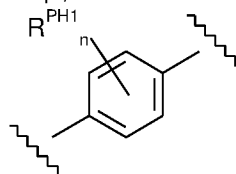
Відповідно до одного з варіантів реалізації, -X- незалежно являє собою -S-.

Група -M-

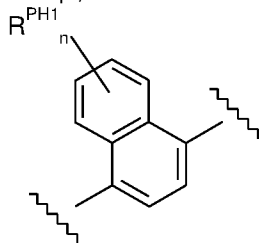
Відповідно до одного з варіантів реалізації, -M- незалежно обраний з:



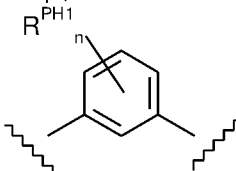
Відповідно до одного з варіантів реалізації, -M- незалежно являє собою:



Відповідно до одного з варіантів реалізації, -M- незалежно являє собою:



Відповідно до одного з варіантів реалізації, -M- незалежно являє собою:



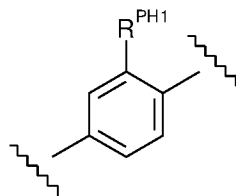
Відповідно до одного з варіантів реалізації, n незалежно дорівнює 0, 1 або 2.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, n незалежно дорівнює 0 або 1.

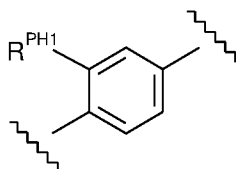
Відповідно до одного з варіантів реалізації, n незалежно дорівнює 0.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, n незалежно дорівнює 1.

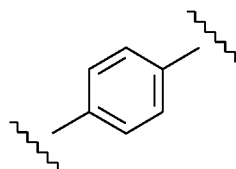
Відповідно до одного з варіантів реалізації, -M- незалежно являє собою:



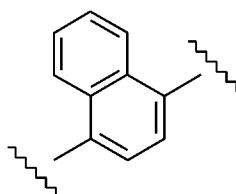
Відповідно до одного з варіантів реалізації, -M- незалежно являє собою:



Відповідно до одного з варіантів реалізації, -M- незалежно являє собою:



Відповідно до одного з варіантів реалізації, -M- незалежно являє собою:



Відповідно до одного з варіантів реалізації, кожен $-R^{PH1}$, якщо він присутній, незалежно являє собою $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^3$, $-R^{3Y}$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^3$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NHR^3$, $-NR^3_2$, $-CN$, $-SH$ або $-SR^3$; де кожен $-R^3$ незалежно являє собою насичений аліфатичний C_{1-4} алкіл, і кожен $-R^{3Y}$ незалежно являє собою аліфатичний C_{2-6} алкеніл або аліфатичний C_{2-6} алкініл.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, кожен $-R^{PH1}$, якщо він присутній, незалежно являє собою $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^3$, $-OH$, $-OR^3$, $-SH$ або $-SR^3$; де кожен $-R^3$ незалежно являє собою насичений аліфатичний C_{1-4} алкіл.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, кожен $-R^{PH1}$, якщо він присутній, незалежно являє собою $-F$ або $-SR^3$.

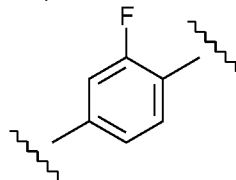
Відповідно до одного з варіантів реалізації, кожен $-R^{PH1}$, якщо він присутній, незалежно являє собою $-F$ або $-SMe$.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, кожен $-R^{PH1}$, якщо він присутній, незалежно являє собою $-F$.

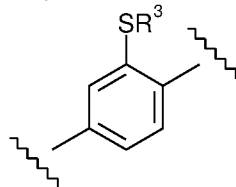
Відповідно до одного з варіантів реалізації, кожен $-R^{PH1}$, якщо він присутній, незалежно являє собою $-SR^3$.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, кожен $-R^{PH1}$, якщо він присутній, незалежно являє собою $-SMe$.

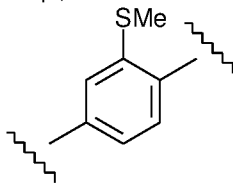
Відповідно до одного з варіантів реалізації, -M- незалежно являє собою:



Відповідно до одного з варіантів реалізації, -M- незалежно являє собою:



Відповідно до одного з варіантів реалізації, -M- незалежно являє собою:



Група -L-

Відповідно до одного з варіантів реалізації, J- L- незалежно обраний з:

J- NR^{N1}- C(=Y)- NR^{N1}-,

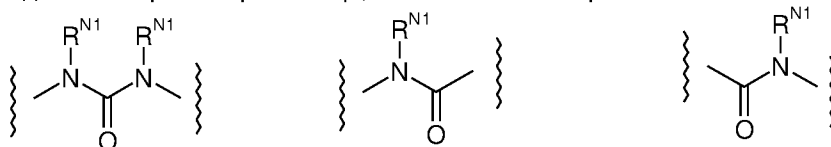
J- NR^{N1}- C(=Y)-, і

J- C(=Y)- NR^{N1}-.

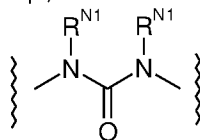
Відповідно до одного з варіантів реалізації, =Y незалежно являє собою =O.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, =Y незалежно являє собою =S.

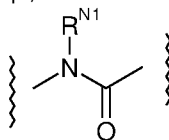
Відповідно до одного з варіантів реалізації, -L- незалежно обраний з:



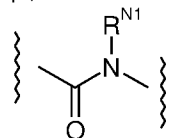
Відповідно до одного з варіантів реалізації, -L- незалежно являє собою:



Відповідно до одного з варіантів реалізації, -L- незалежно являє собою:



Відповідно до одного з варіантів реалізації, -L- незалежно являє собою:



Відповідно до одного з варіантів реалізації, кожен -R^{N1}, якщо він присутній, незалежно являє собою -H або насичений аліфатичний C₁₋₄алкіл.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, кожен -R^{N1}, якщо він присутній, незалежно являє собою -H.

Група -J

Відповідно до одного з варіантів реалізації, -J незалежно являє собою феніл або C₅₋₆гетероарил й є можливо заміщеним.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, -J незалежно являє собою феніл, піразоліл або піридил й є можливо заміщеним.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, -J незалежно являє собою феніл або піразоліл й є можливо заміщеним.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, -J незалежно являє собою феніл, можливо заміщений.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, -J незалежно являє собою піразоліл, можливо заміщений.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, -J незалежно являє собою 1H-піразол-5-іл, можливо заміщений.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, -J незалежно являє собою піридил, можливо заміщений.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, -J незалежно являє собою пірид-3-іл, можливо заміщений.

Група -J: можливі замісники

Відповідно до одного з варіантів реалізації, -J може містити один або декілька замісників, обраних

з:

-F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -OCF₃,
 -R⁴, -R^{4S}, -R^{4A}, -R^{4B}, -R^{4C}, -L⁴-R^{4C}, -Ar, -L⁴-Ar,
 -OH, -OR⁴, -L⁴-OH, -L⁴-OR⁴, -O-L⁴-OH, -O-L⁴-OR⁴,
 -OR^{4C}, -O-L⁴-R^{4C}, -OAr, -O-L⁴-Ar,
 -SH, -SR⁴, -CN, -NO₂,
 -NH₂, -NHR^{4SS}, -R^N,
 -L⁴-NH₂, -L⁴-NHR^{4SS}, -L⁴-R^N,
 -O-L⁴-NH₂, -O-L⁴-NHR^{4SS}, -O-L⁴-R^N,
 -NH-L⁴-NH₂, -NH-L⁴-NHR^{4SS}, -NH-L⁴-R^N,
 -NR⁴-L⁴-NH₂, -NR⁴-L⁴-NHR^{4SS}, -NR⁴-L⁴-R^N,

Відповідно до одного з варіантів реалізації, -J може містити один або декілька замісників, обраних

3:

-F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -OCF₃,
 -R⁴, -R^{4S}, -R^{4A}, -R^{4B}, -R^{4C}, -L⁴-R^{4C}, -Ar, -L⁴-Ar,
 -OH, -OR⁴, -L⁴-OH, -L⁴-OR⁴, -O-L⁴-OH, -O-L⁴-OR⁴,
 -OR^{4C}, -O-L⁴-R^{4C}, -OAr, -O-L⁴-Ar,
 -NH₂, -NHR^{4SS}, -R^N,
 -L⁴-NH₂, -L⁴-NHR^{4SS}, -L⁴-R^N,
 -O-L⁴-NH₂, -O-L⁴-NHR^{4SS}, -O-L⁴-R^N,
 -NH-L⁴-NH₂, -NH-L⁴-NHR^{4SS}, -NH-L⁴-R^N,
 -NR⁴-L⁴-NH₂, -NR⁴-L⁴-NHR^{4SS}, -NR⁴-L⁴-R^N.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, -J може містити один або декілька замісників, обраних

з -F, -Cl, -Br, -I, -R⁴, -Ar, -L⁴-Ar, -OH, -OR⁴, -CF₃, -OCF₃, -OAr, -O-L⁴-Ar.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, кожен -Ar, якщо він присутній, незалежно являє собою можливо заміщений феніл або піридил, наприклад, феніл або піридил, що можливо містить один або декілька замісників, обраних з -F, -Cl, -Br, -I, -R⁵, -OH, -OR⁵, -CF₃, -OCF₃ й -S(=O)₂R⁵.

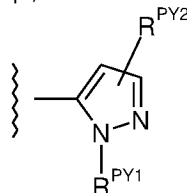
Відповідно до одного з варіантів реалізації, -J може містити один або декілька замісників, обраних з -F, -Cl, -Br, -I, -R⁴, -OH, -OR⁴, -CF₃, -OCF₃ й -Ph, де кожен -R⁴ незалежно являє собою насичений аліфатичний C₁₋₄алкіл; і кожен -Ph означає можливо заміщений феніл, наприклад, феніл, що можливо містить один або декілька замісників, обраних з -F, -Cl, -Br, -I, -R⁵, -OH, -OR⁵, -CF₃ й -OCF₃, де кожен -R⁵ незалежно являє собою насичений аліфатичний C₁₋₄алкіл.

Група -J: заміщений піразоліл

Відповідно до одного з варіантів реалізації, -J незалежно являє собою піразоліл, можливо заміщений.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, -J незалежно являє собою 1H-піразол-5-іл, можливо заміщений.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, -J незалежно являє собою:



де:

-R^{PY1} незалежно обраний з -R⁴, -R^{4S}, -R^{4A}, -R^{4B}, -R^{4C}, -L⁴-R^{4C}, -Ar й -L⁴-Ar; і

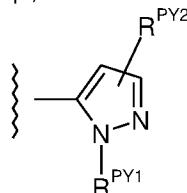
-R^{PY2} незалежно являє собою -F, -Cl, -Br, -I, -R⁴, -OH, -OR⁴, -CF₃, -OCF₃ й -Ar.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, -R^{PY1} незалежно являє собою -Ar.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, -R^{PY1} незалежно являє собою феніл або C₅₋₆гетероарил і може містити один або декілька замісників, обраних з -F, -Cl, -Br, -I, -R⁵, -OH, -OR⁵, -CF₃, -OCF₃ й -S(=O)₂R⁵.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, -R^{PY1} незалежно являє собою феніл або піридил і може містити, наприклад, один або декілька замісників, обраних з -F, -Cl, -Br, -I, -R⁵, -OH, -OR⁵, -CF₃, -OCF₃ й -S(=O)₂R⁵.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, -J незалежно являє собою:



де:

$-R^{PY1}$ незалежно являє собою феніл або C_{5-6} гетероарил і може містити один або декілька замісників, обраних з $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^5$, $-OH$, $-OR^5$, $-CF_3$, $-OCF_3$, де кожен $-R^5$ незалежно являє собою насичений аліфатичний C_{1-4} алкіл;

$-R^{PY2}$ незалежно являє собою $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^4$, $-OH$, $-OR^4$, $-CF_3$, $-OCF_3$ й $-Ph$, де кожен $-R^4$ незалежно являє собою насичений аліфатичний C_{1-4} алкіл.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, $-R^{PY1}$ незалежно являє собою феніл або піридил і може містити, наприклад, один або декілька замісників, обраних з $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^5$, $-OH$, $-OR^5$, $-CF_3$, $-OCF_3$.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, $-R^{PY1}$ незалежно являє собою феніл і може містити, наприклад, один або декілька замісників, обраних з $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^5$, $-OH$, $-OR^5$, $-CF_3$, $-OCF_3$.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, $-R^{PY1}$ незалежно являє собою феніл і може містити, наприклад, один або декілька замісників, обраних з $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^5$, $-OH$, $-OR^5$,

Відповідно до одного з варіантів реалізації, $-R^{PY1}$ незалежно являє собою феніл і може містити, наприклад, один або декілька замісників, обраних з $-R^5$.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, $-R^{PY1}$ незалежно являє собою піридил і може містити, наприклад, один або декілька замісників, обраних з $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^5$, $-OH$, $-OR^5$, $-CF_3$, $-OCF_3$.

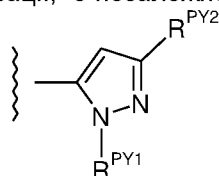
Відповідно до одного з варіантів реалізації, $-R^{PY1}$ незалежно являє собою піридил і може містити один або декілька замісників, обраних з $-OH$ й $-OR^5$.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, кожен $-R^5$, якщо він присутній, являє собою $-Me$.

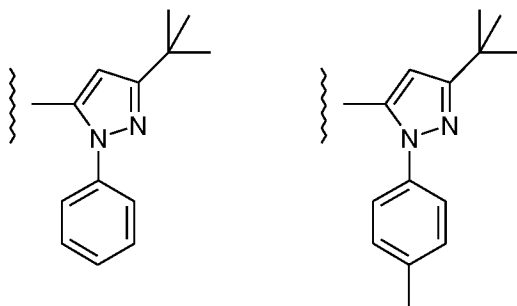
Відповідно до одного з варіантів реалізації, $-R^{PY2}$ незалежно являє собою $-R^4$.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, $-R^{PY2}$ незалежно являє собою $-tBu$.

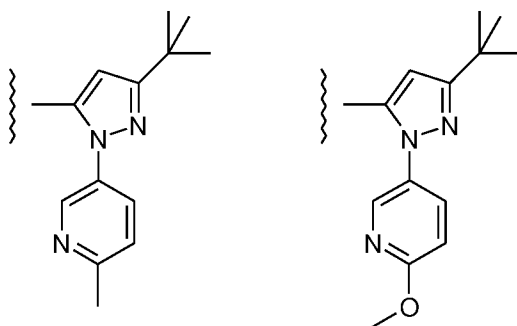
Відповідно до одного з варіантів реалізації, $-J$ незалежно являє собою:



Відповідно до одного з варіантів реалізації, $-J$ незалежно обраний з:



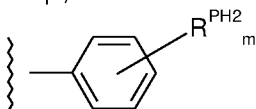
Відповідно до одного з варіантів реалізації, $-J$ незалежно обраний з:



Група $-J$: феніл і заміщений феніл

Відповідно до одного з варіантів реалізації, $-J$ незалежно являє собою феніл, можливо заміщений.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, $-J$ незалежно являє собою:



де:

m незалежно дорівнює 0, 1, 2 або 3;

кожен $-R^{PH2}$ незалежно обраний з:

$-F, -Cl, -Br, -I, -CF_3, -OCF_3,$
 $-R^4, -R^{4S}, -R^{4A}, -R^{4B}, -R^{4C}, -L^4- R^{4C}, -Ar, -L^4- Ar,$
 $-OH, -OR^4, -L^4- OH, -L^4- OR^4, -O- L^4- OH, -O- L^4- OR^4,$
 $-OR^{4C}, -O- L^4- R^{4C}, -OAr, -O- L^4- Ar,$
 $-SH, -SR^4, -CN, -NO_2,$
 $-NH_2, -NHR^{4SS}, -R^N,$
 $-L^4- NH_2, -L^4- NHR^{4SS}, -L^4- R^N,$
 $-O- L^4- NH_2, -O- L^4- NHR^{4SS}, -O- L^4- R^N,$
 $-NH- L^4- NH_2, -NH- L^4- NHR^{4SS}, -NH- L^4- R^N,$
 $-NR^4- L^4- NH_2, -NR^4- L^4- NHR^{4SS}, i -NR^4- L^4- R^N.$

Відповідно до одного з варіантів реалізації, кожен $-R^{PH2}$, якщо він присутній, незалежно обраний з:

$-F, -Cl, -Br, -I, -CF_3, -OCF_3,$
 $-R^4, -R^{4S}, -R^{4A}, -R^{4B}, -R^{4C}, -L^4- R^{4C}, -Ar, -L^4- Ar,$
 $-OH, -OR^4, -L^4- OH, -L^4- OR^4, -O- L^4- OH, -O- L^4- OR^4,$
 $-OR^{4C}, -O- L^4- R^{4C}, -OAr, -O- L^4- Ar,$
 $-NH_2, -NHR^{4SS}, -R^N,$
 $-L^4- NH_2, -L^4- NHR^{4SS}, -L^4- R^N,$
 $-O- L^4- NH_2, -O- L^4- NHR^{4SS}, -O- L^4- R^N,$
 $-NH- L^4- NH_2, -NH- L^4- NHR^{4SS}, -NH- L^4- R^N,$
 $-NR^4- L^4- NH_2, -NR^4- L^4- NHR^{4SS}, i -NR^4- L^4- R^N.$

Відповідно до одного з варіантів реалізації, кожен $-R^{PH2}$, якщо він присутній, незалежно обраний з:

$-F, -Cl, -Br, -I, -CF_3, -OCF_3,$
 $-R^4, -R^{4S}, -Ar, -L^4- Ar,$
 $-OH, -OR^4, -OAr, -O- L^4- Ar, -L^4- OH, -L^4- OR^4, -O- L^4- OH, -O- L^4- OR^4,$
 $-NH_2, -NHR^{4SS}, -R^N,$
 $-L^4- NH_2, -L^4- NHR^{4SS}, -L^4- R^N,$
 $-O- L^4- NH_2, -O- L^4- NHR^{4SS}, -O- L^4- R^N,$
 $-NH- L^4- NH_2, -NH- L^4- NHR^{4SS}, -NH- L^4- R^N,$
 $-NR^4- L^4- NH_2, -NR^4- L^4- NHR^{4SS}, i -NR^4- L^4- R^N.$

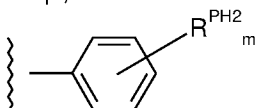
Відповідно до одного з варіантів реалізації, кожен $-R^{PH2}$, якщо він присутній, незалежно обраний з:

$-F, -Cl, -Br, -I, -CF_3, -OCF_3,$
 $-R^4, -R^{4S}, -Ar, -L^4- Ar,$
 $-OH, -OR^4, -OAr, -O- L^4- Ar,$
 $-NH_2, -NHR^{4SS} \text{ й } -R^N.$

Відповідно до одного з варіантів реалізації, кожен $-R^{PH2}$, якщо він присутній, незалежно обраний з:

$-F, -Cl, -Br, -I, -CF_3, -OCF_3,$
 $-R^4, -R^{4S},$
 $-OH, -OR^4,$
 $-NH_2, -NHR^{4SS} \text{ й } -R^N.$

Відповідно до одного з варіантів реалізації, $-J$ незалежно являє собою:



де:

m незалежно дорівнює 0, 1, 2 або 3;

кожен $-R^{PH2}$ незалежно являє собою $-F, -Cl, -Br, -I, -R^4, -OH, -OR^4, -CF_3$ або $-OCF_3$, де кожен $-R^4$ незалежно являє собою насичений аліфатичний C_{1-4} алкіл.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, m незалежно дорівнює 0, 1 або 2.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, m незалежно дорівнює 1 або 2.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, m незалежно дорівнює 1.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, m незалежно дорівнює 2.

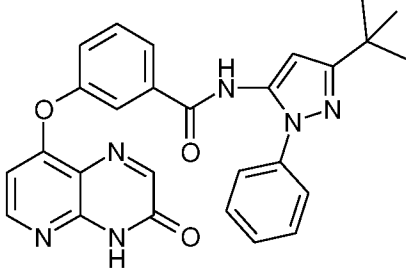
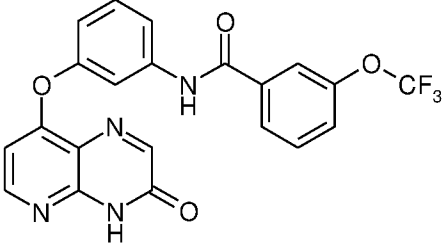
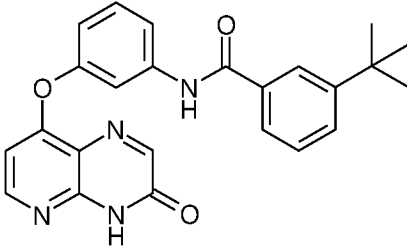
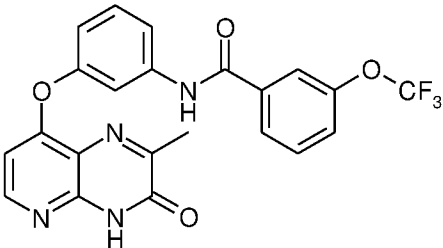
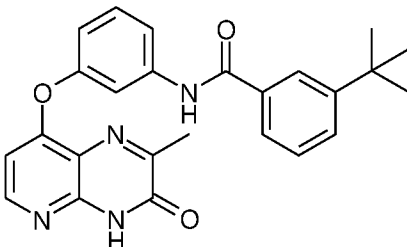
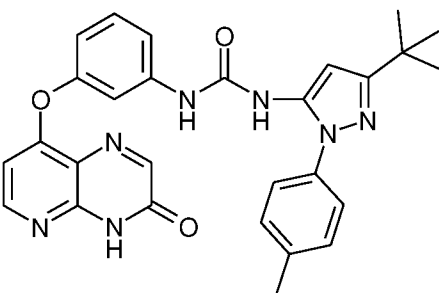
Відповідно до одного з варіантів реалізації, кожен $-R^{PH2}$, якщо він присутній, незалежно являє собою $-F, -Cl, -tBu, -CF_3$ або $-OCF_3$.

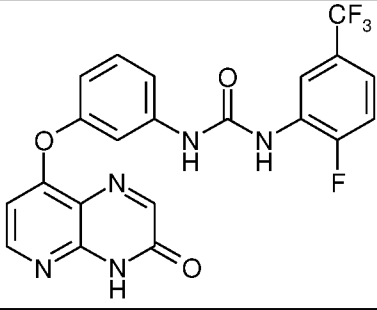
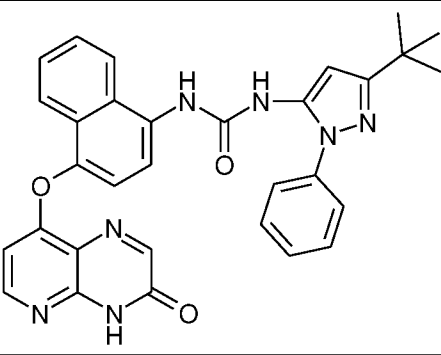
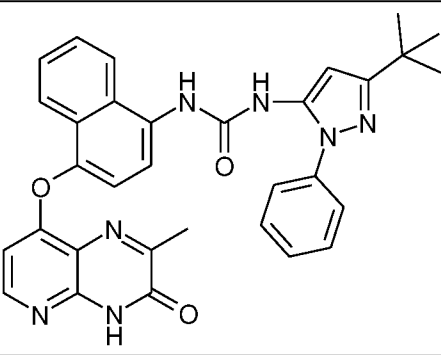
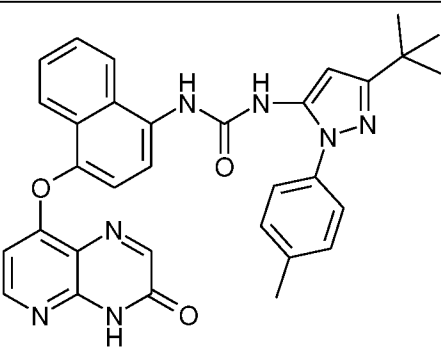
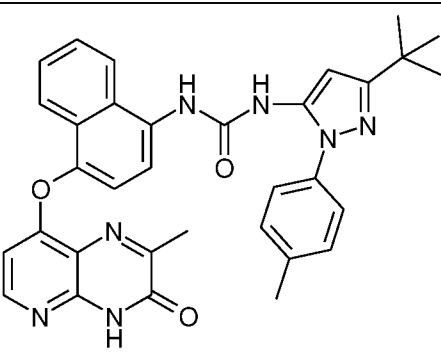
Комбінації

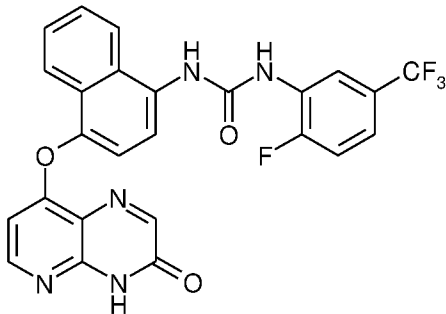
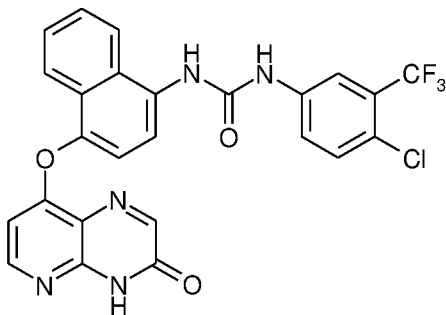
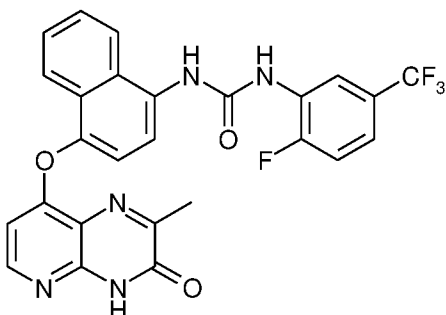
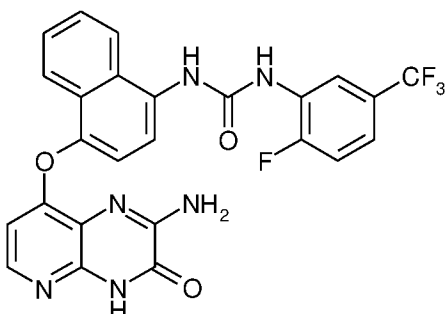
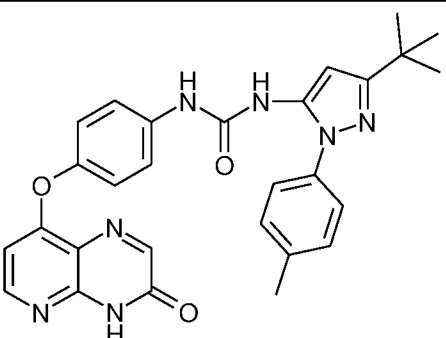
Кожна й будь-яка сумісна комбінація наведених вище варіантів реалізації знаходиться в рамках даного винаходу, як якщо зазначена комбінація була наведена окремо й детально охарактеризована.

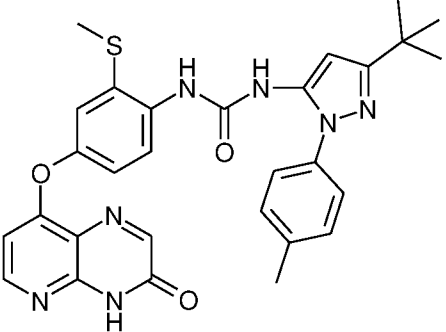
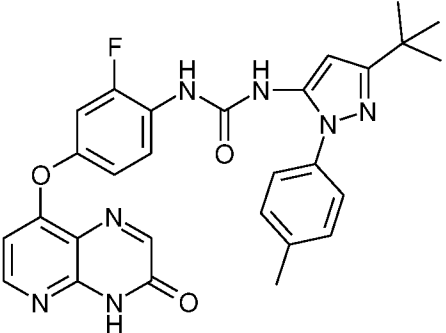
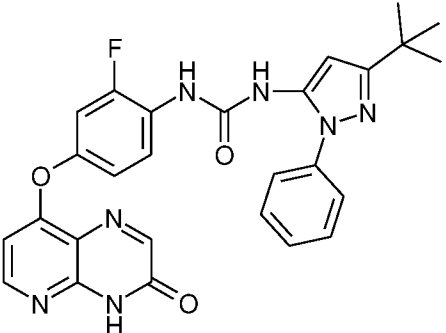
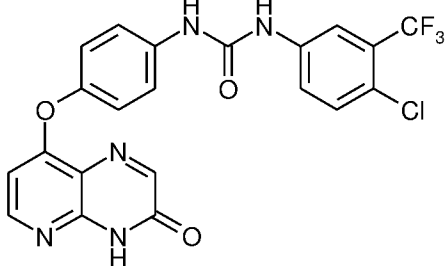
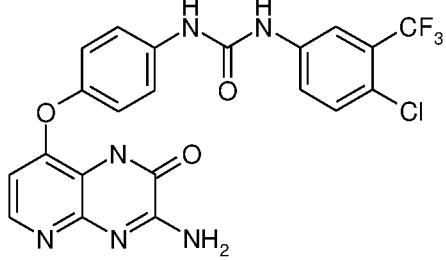
Приклади конкретних варіантів реалізації

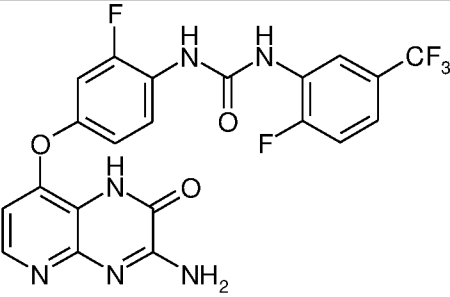
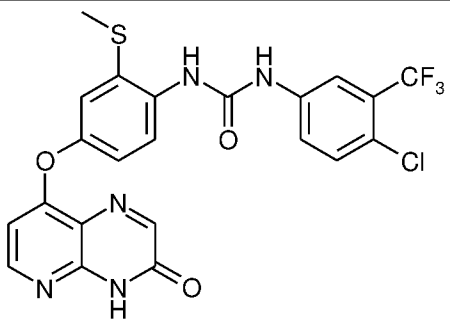
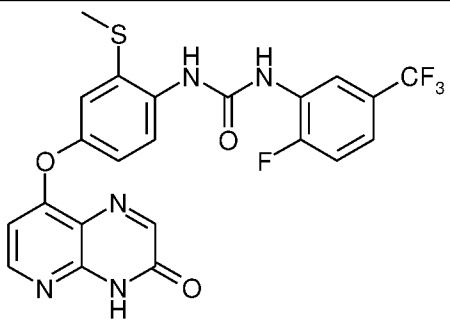
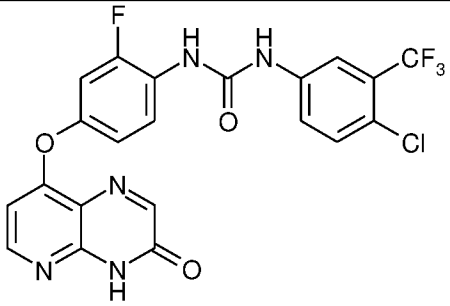
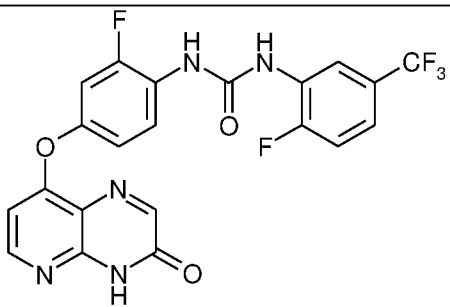
Відповідно до одного з варіантів реалізації, сполуки обрані із сполук наступних формул і фармацевтично прийнятних солей, гідратів і сольватів зазначених сполук:

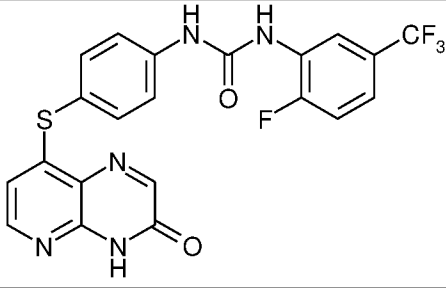
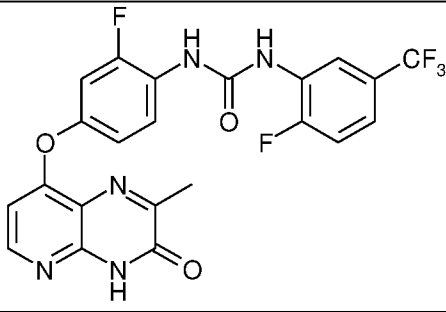
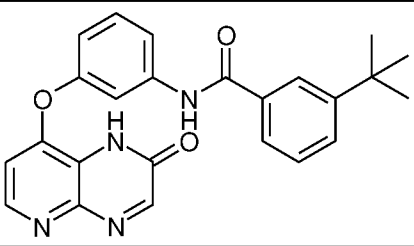
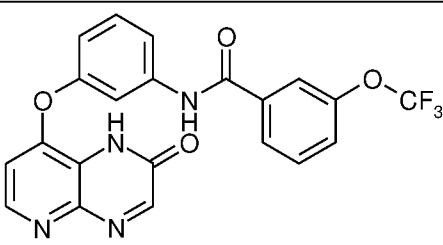
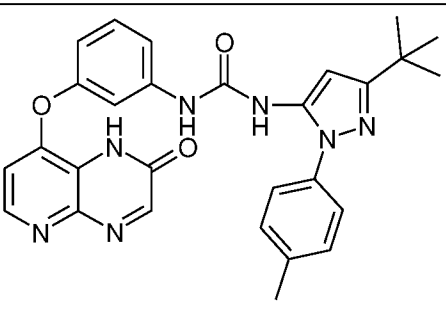
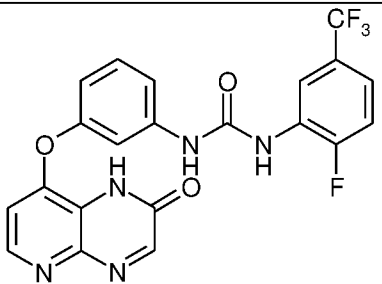
Спол.	Структура
AA-001	
AA-002	
AA-003	
AA-004	
AA-005	
AA-006	

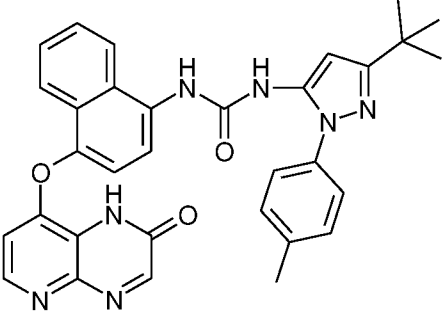
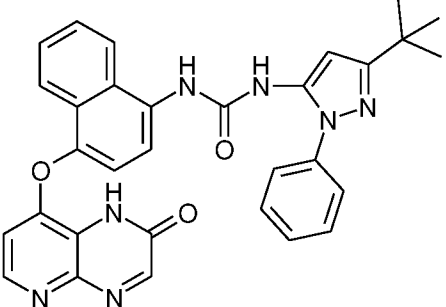
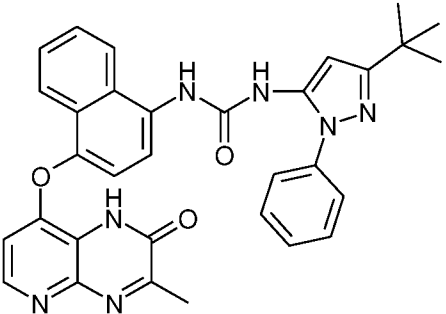
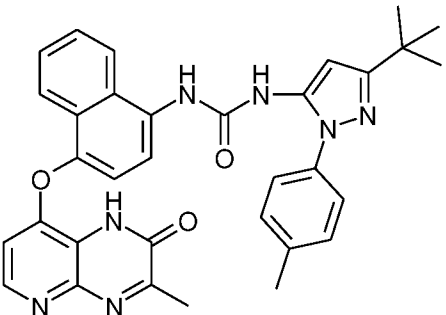
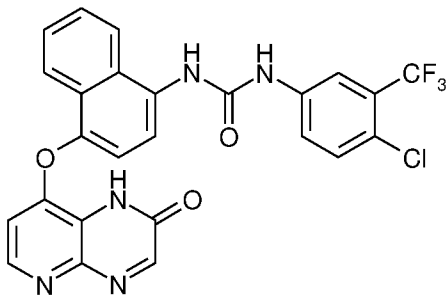
Спол.	Структура
AA-007	
AA-008	
AA-009	
AA-010	
AA-011	

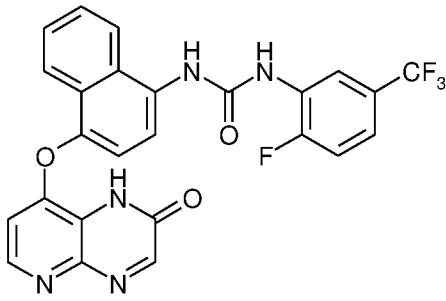
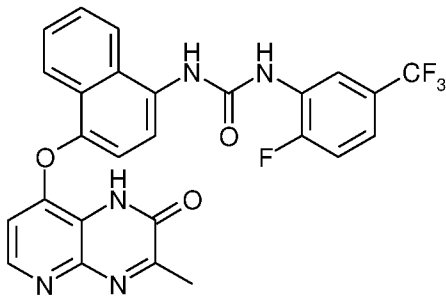
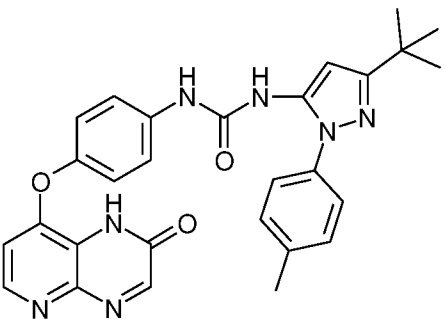
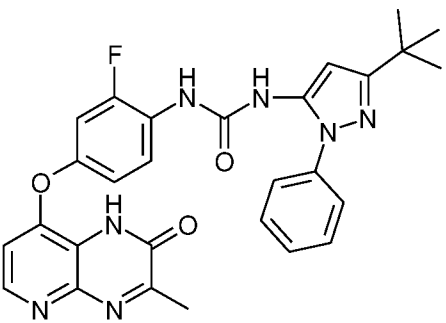
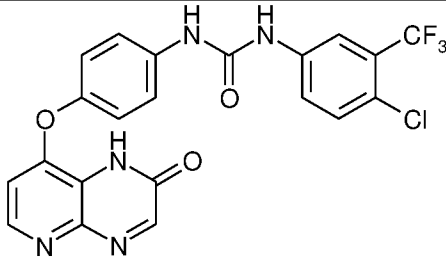
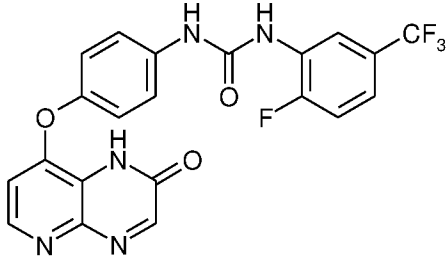
Спол.	Структура
AA-012	
AA-013	
AA-014	
AA-015	
AA-016	

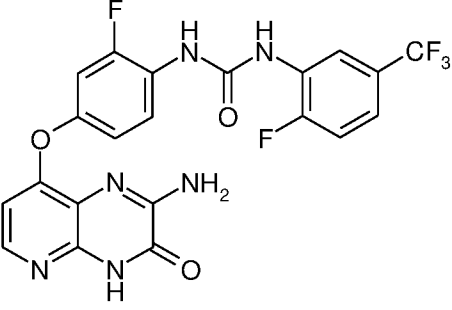
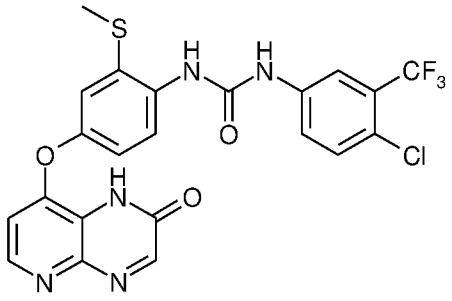
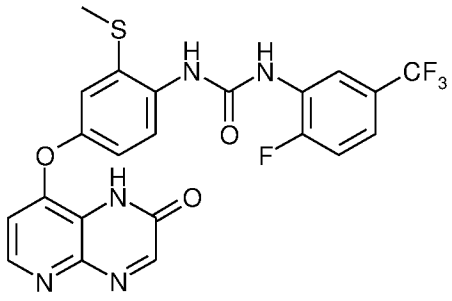
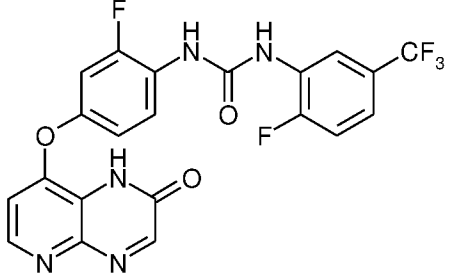
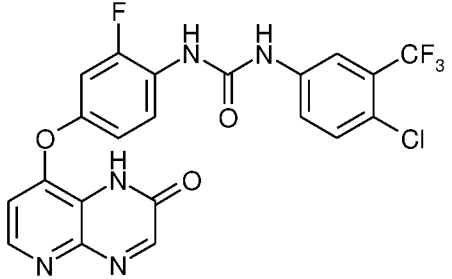
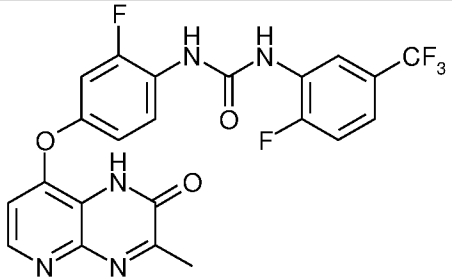
Спол.	Структура
AA-017	
AA-018	
AA-019	
AA-020	
AA-021	

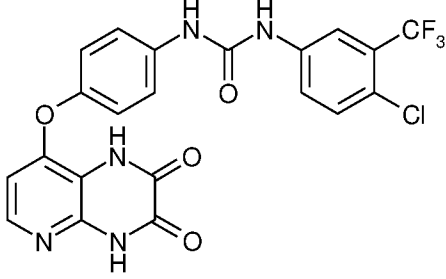
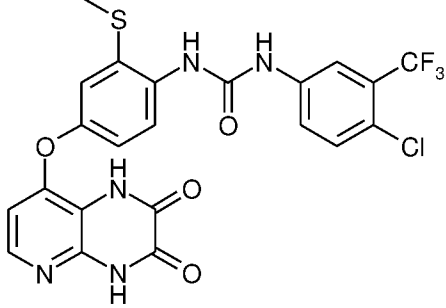
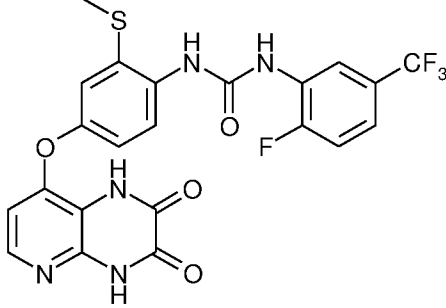
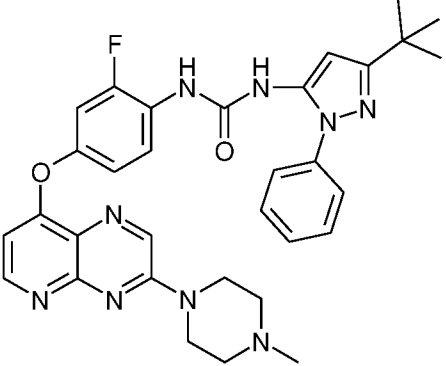
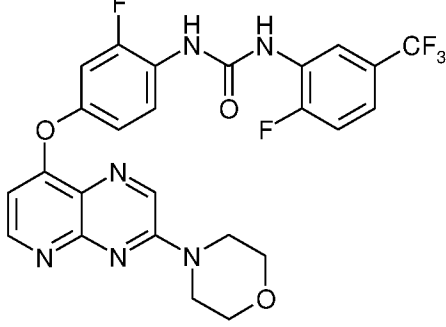
Спол.	Структура
AA-022	
AA-023	
AA-024	
AA-025	
AA-026	

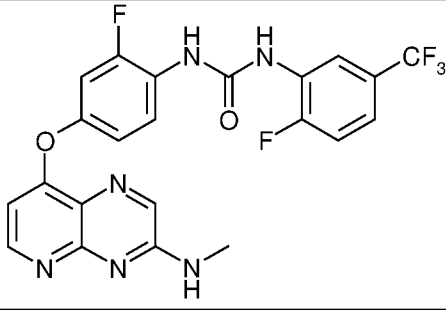
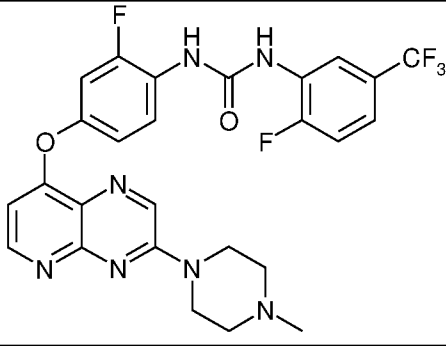
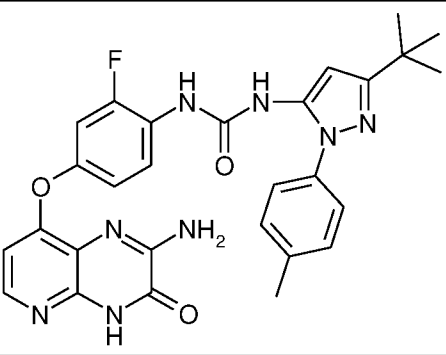
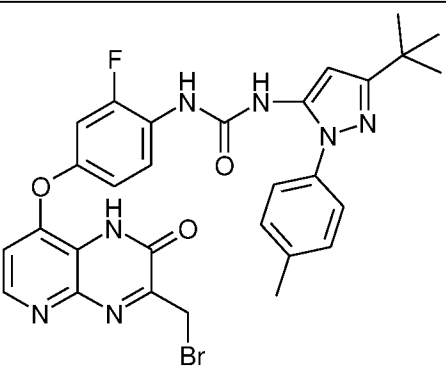
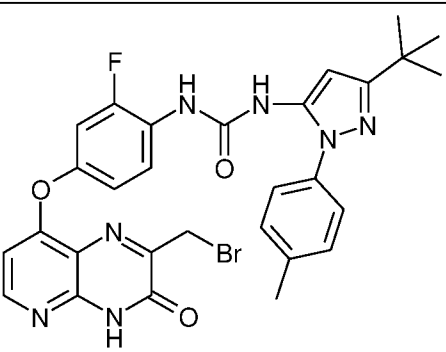
Спол.	Структура
AA-027	
AA-028	
AA-029	
AA-030	
AA-031	
AA-032	

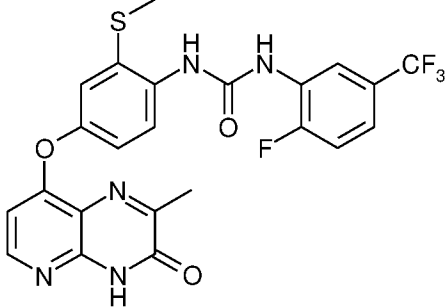
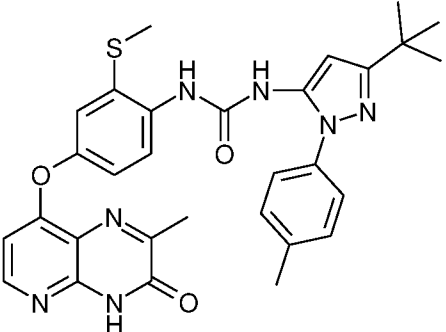
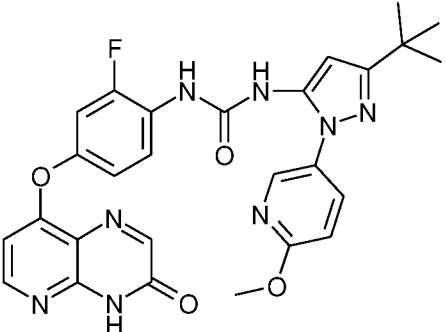
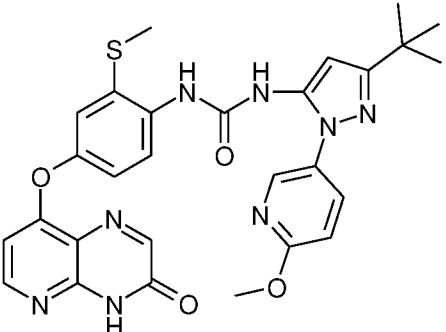
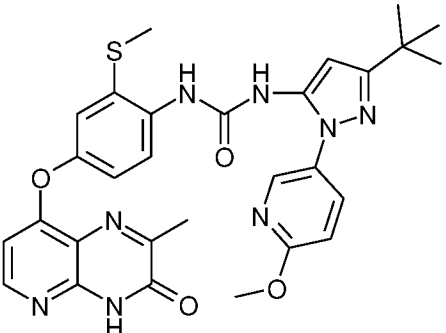
Спол.	Структура
AA-033	
AA-034	
AA-035	
AA-036	
AA-037	

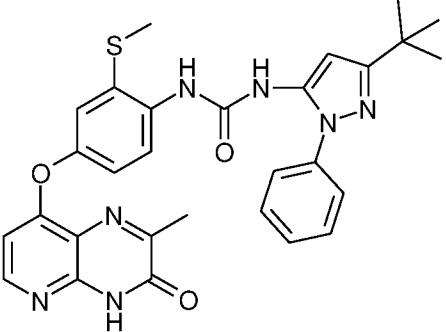
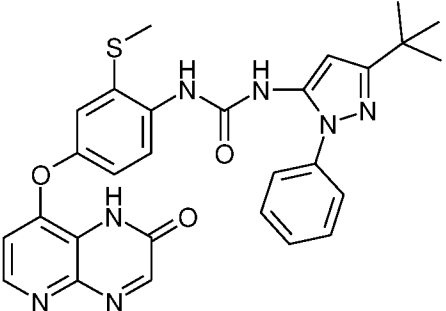
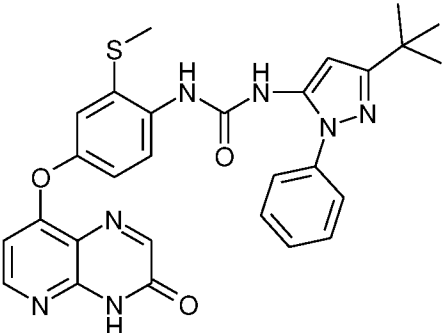
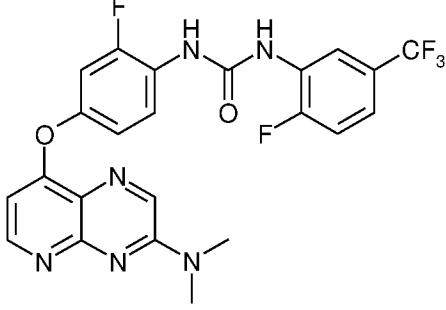
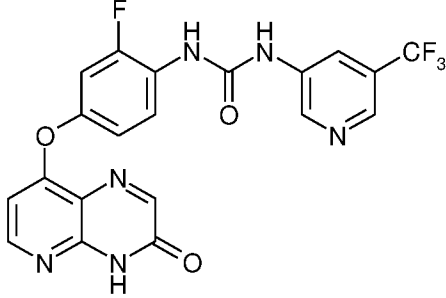
Спол.	Структура
AA-038	
AA-039	
AA-040	
AA-041	
AA-042	
AA-043	

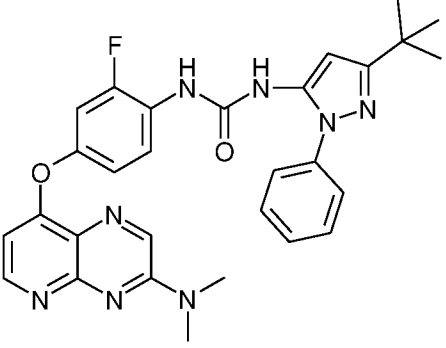
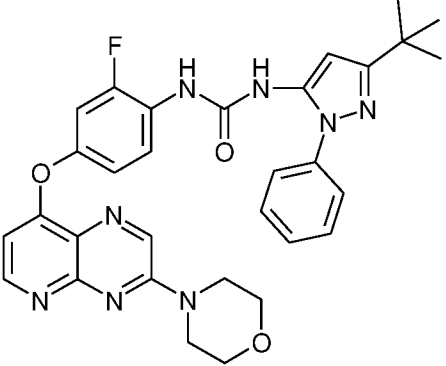
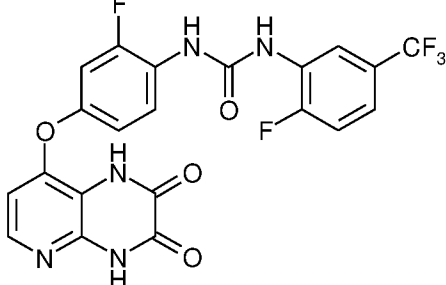
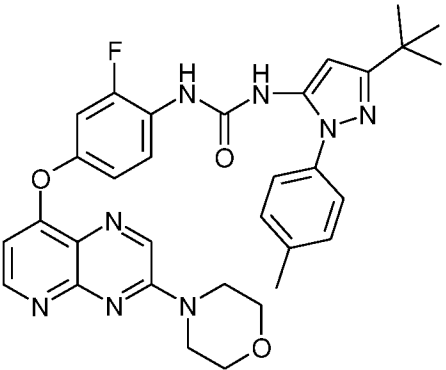
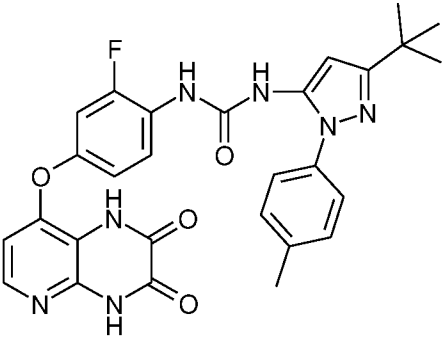
Спол.	Структура
AA-044	
AA-045	
AA-046	
AA-047	
AA-048	
AA-049	

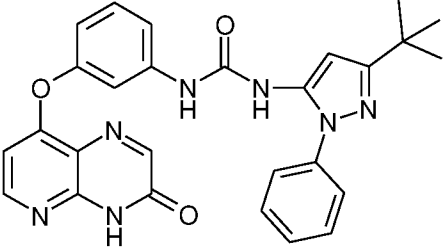
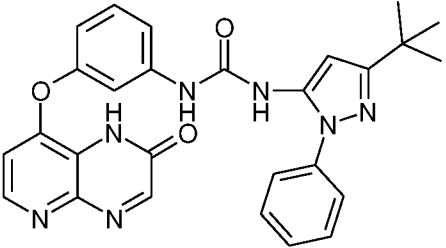
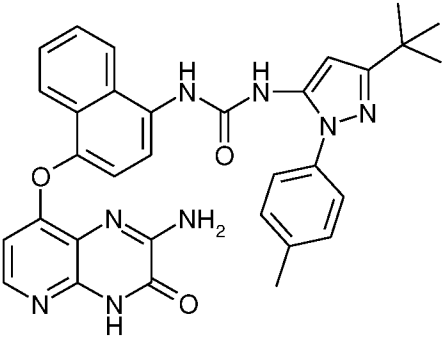
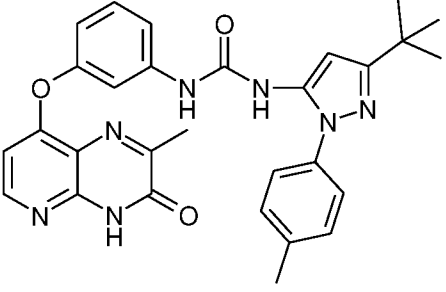
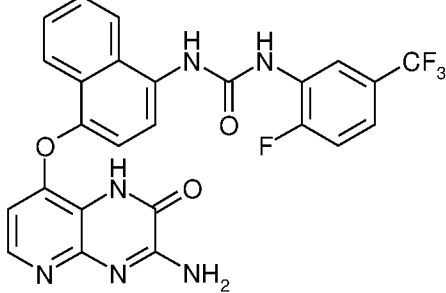
Спол.	Структура
AA-050	
AA-051	
AA-052	
AA-053	
AA-054	

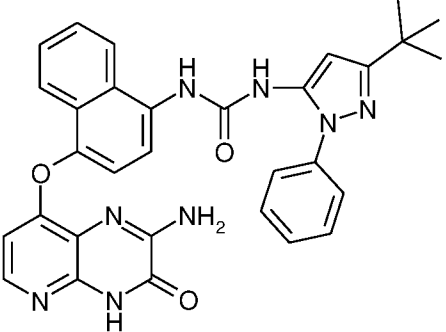
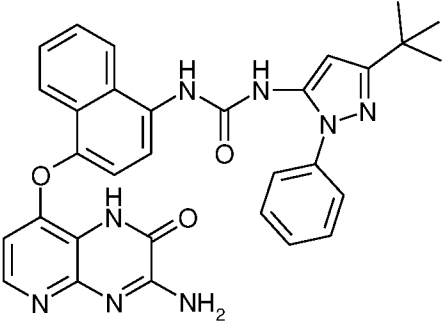
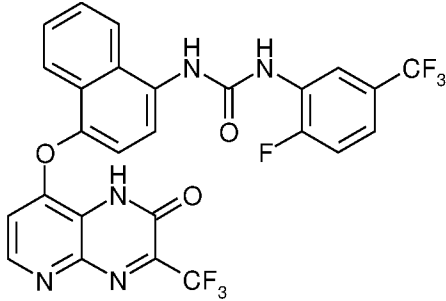
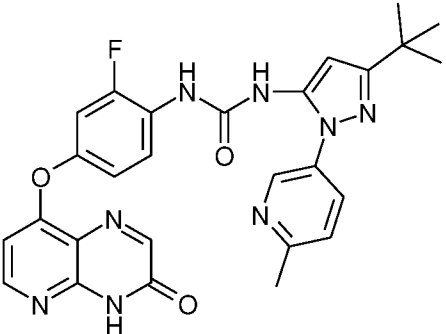
Спол.	Структура
AA-055	
AA-056	
AA-057	
AA-058	
AA-059	

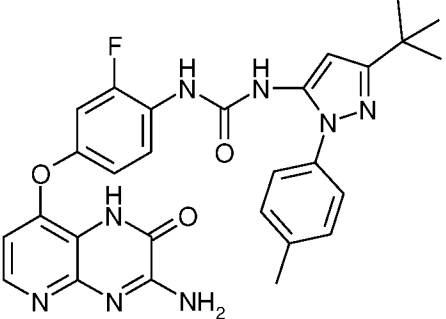
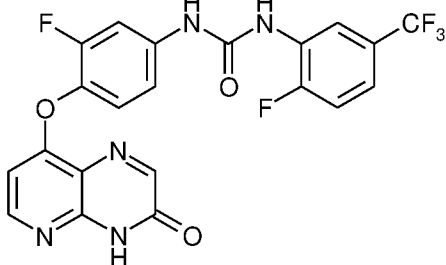
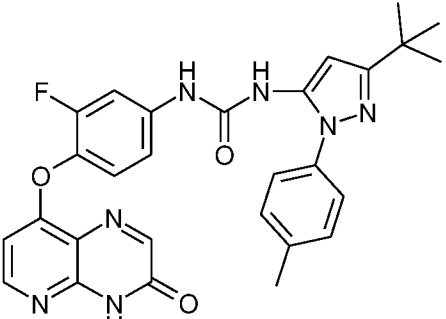
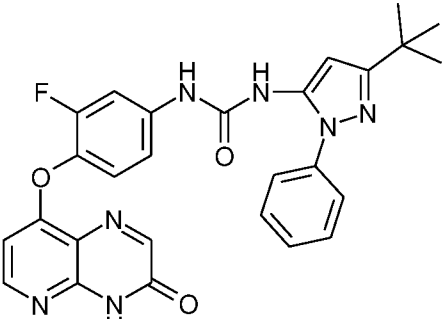
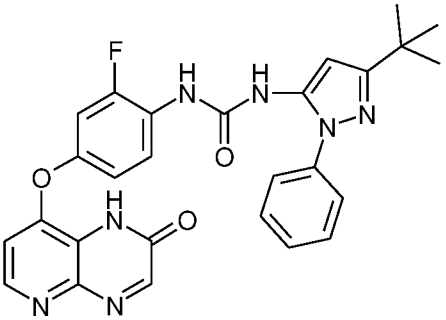
Спол.	Структура
AA-060	
AA-061	
AA-062	
AA-063	
AA-064	

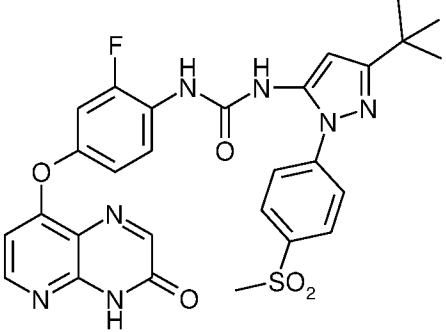
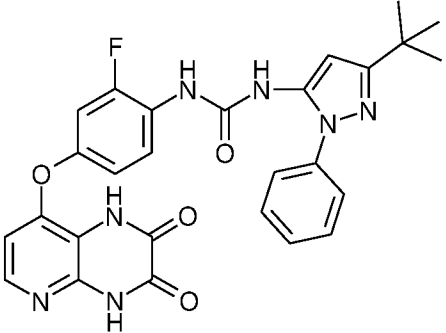
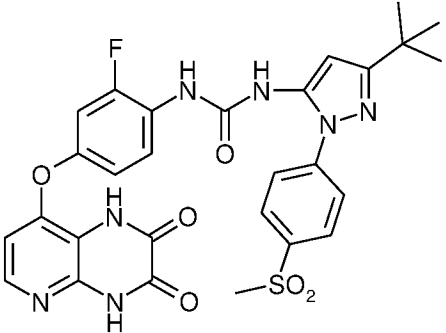
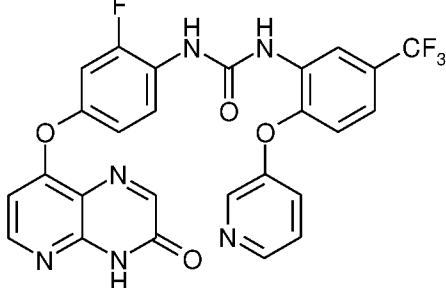
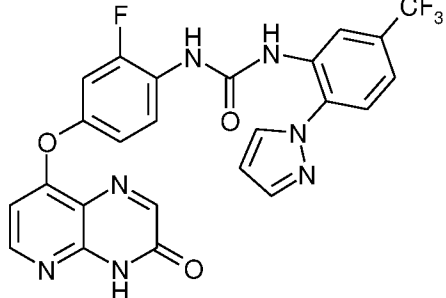
Спол.	Структура
AA-065	
AA-066	
AA-067	
AA-068	
AA-069	

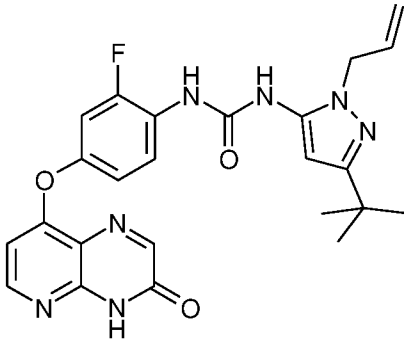
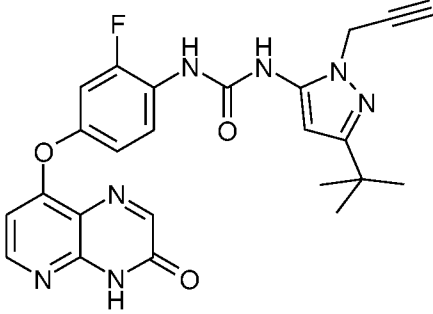
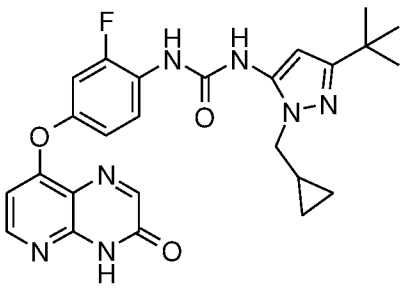
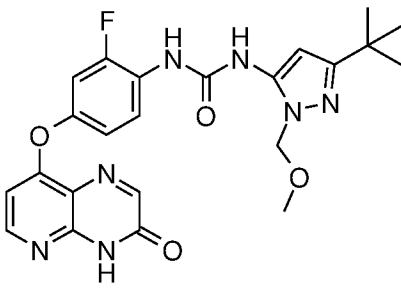
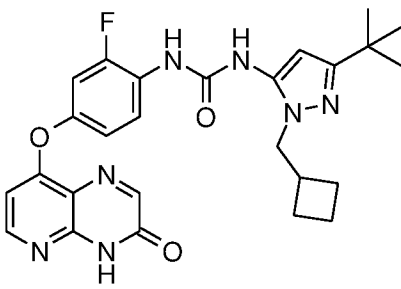
Спол.	Структура
AA-070	
AA-071	
AA-072	
AA-073	
AA-074	

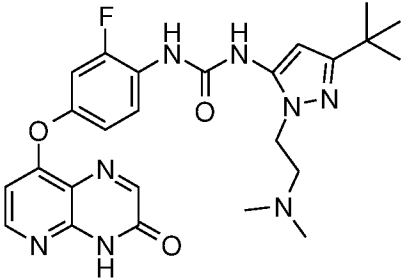
Спол.	Структура
AA-075	
AA-076	
AA-077	
AA-078	
AA-079	

Спол.	Структура
AA-080	
AA-081	
AA-082	
AA-083	
AA-084	

Спол.	Структура
AA-085	
AA-086	
AA-087	
AA-088	
AA-089	

Спол.	Структура
AA-090	
AA-091	
AA-092	
AA-093	
AA-094	

Спол.	Структура
AA-095	
AA-096	
AA-097	
AA-098	
AA-099	

Спол.	Структура
AA-100	

По суті очищені форми

Один з аспектів даного винаходу відноситься до сполук PDP8 згідно із даним описом у по суті очищеній формі та/або у формі, що по суті не містить домішок.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, по суті очищена форма становить щонайменше 50 % мас., наприклад, щонайменше 60 % мас., наприклад, щонайменше 70 % мас., наприклад, щонайменше 80 % мас., наприклад, щонайменше 90 % мас., наприклад, щонайменше 95 % мас., наприклад, щонайменше 97 % мас., наприклад, щонайменше 98 % мас, наприклад, щонайменше 99 % мас.

Якщо не зазначено інше, по суті очищена форма відноситься до сполуки в будь-якій стереоізомерній або енантіомерній формі. Наприклад, відповідно до одного з варіантів реалізації, по суті очищена форма відноситься до суміші стереоізомерів, тобто очищеній відносно інших сполук. Відповідно до одного з варіантів реалізації, по суті очищена форма відноситься до одного стереоізомера, наприклад, оптично чистого стереоізомера. Відповідно до одного з варіантів реалізації, по суті очищена форма відноситься до суміші енантіомерів. Відповідно до одного з варіантів реалізації, по суті очищена форма відноситься до еквімолярної суміші енантіомерів (тобто рацемічної суміші, рацемату). Відповідно до одного з варіантів реалізації, по суті очищена форма відноситься до одного енантіомера, наприклад, оптично чистого енантіомера.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, домішки присутні в кількості не більше 50 % мас., наприклад, не більше 40 % мас., наприклад, не більше 30 % мас., наприклад, не більше 20 % мас., наприклад, не більше 10 % мас., наприклад, не більше 5 % мас., наприклад, не більше 3 % мас., наприклад, не більше 2 % мас., наприклад, не більше 1 % мас.

Якщо не зазначено інше, "домішки" відносяться до інших сполук, тобто до сполук, відмінних від стереоізомерів або енантіомерів. Відповідно до одного з варіантів реалізації, "домішки" відносяться до інших сполук й інших стереоізомерів. Відповідно до одного з варіантів реалізації, "домішки" відносяться до інших сполук й іншого енантіомера.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, по суті очищена форма є щонайменше на 60 % оптично чистою (тобто 60 % сполуки, у молярному співвідношенні, являє собою цільовий стереоізомер або енантіомер, а 40 % являє собою нецільовий стереоізомер або енантіомер), наприклад, щонайменше на 70 % оптично чистою, наприклад, щонайменше на 80 % оптично чистою, наприклад, щонайменше на 90 % оптично чистою, наприклад, щонайменше на 95 % оптично чистою, наприклад, щонайменше на 97 % оптично чистою, наприклад, щонайменше на 98 % оптично чистою, наприклад, щонайменше на 99 % оптично чистою.

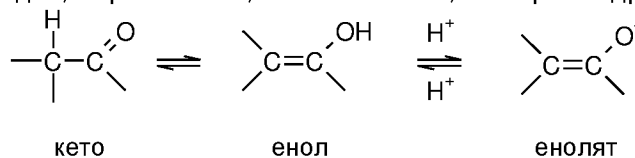
Ізомери

Деякі сполуки можуть існувати у виді однієї або декількох конкретних геометричних, оптичних, енантіомерних, діастереомерних, епімерних, атропоізомерних, стереоізомерних, таутомерних, конформаційних або аномерних форм, включаючи, але не обмежуючись ними, цис- і транс-форми; E- і Z-форми; c-, t- і r-форми; ендо- і екзо-форми; R-, S- і мезо-форми; D- і L-форми; d- і l-форми; (+) і (-) форми; кето-, енол- і енолят-форми; син- і анти-форми; синклінальні й антиклінальні форми; α- і β-форми; аксіальні й екваторіальні форми; форми "ванна", "крісло", "твіст", "конверт" й "напівкрісло"; і комбінації зазначених форм, тут і далі узагальнено згадуваних як "ізомери" (або "ізомерні форми").

Слід зазначити, що за винятком обговорюваних нижче таутомерних форм, з терміну "ізомери" згідно із даним описом спеціально виключені структурні ізомери (або ізомери будови) (тобто ізомери, які відрізняються зв'язками між атомами, а не тільки розташуванням атомів у просторі). Наприклад, зазначення метокси-групи, -OCH₃, не слід розглядати як зазначення її структурного ізомеру, гідроксиметильної групи -CH₂OH. Аналогічно, зазначення орто-хлорфенілу не слід розглядати як зазначення його структурного ізомеру, мета-хлорфенілу. Однак зазначення класу структур цілком може включати структурно ізомерні форми, що потрапляють у зазначений клас (наприклад, C₁₋₇-алкіл включає n-пропіл й ізо-пропіл; бутіл включає n-, ізо-, втор- і трет-бутіл; метоксифеніл включає орто-, мета- і пара-метоксифеніл).

Вищевказаний виняток не відноситься до таутомерних форм, наприклад, кето-, енол- і енолят-

форм, таких як, наприклад, наступні таутомерні пари: кето/енол (показана нижче), імін/енамін, амід/іміноспирт, амідин/амідин, нітритозо/оксим, тіокетон/ентіол, N- нітритозо/гідроксиазо й нітро/аци-нітро.



Слід зазначити, що в термін "ізомер" спеціально включені сполуки з одним або декількома ізотопними заміщеннями. Наприклад, Н може знаходитися в будь-якій ізотопній формі, включаючи ^1H , ^2H (D), і ^3H (T); С може знаходитися в будь-якій ізотопній формі, включаючи ^{12}C , ^{13}C , і ^{14}C ; О може знаходитися в будь-якій ізотопній формі, включаючи ^{16}O й ^{18}O ; тощо.

Якщо не зазначено інше, зазначення конкретної сполуки включає всі такі ізомерні форми, включаючи суміші (наприклад, рацемічні суміші) зазначених форм. Способи одержання (наприклад, асиметричний синтез) і розділення (наприклад, дробова кристалізація й хроматографічні методи) зазначених ізомерних форм або відомі в даній галузі техніки, або легко можуть бути одержані шляхом адаптації способів, наведених у даному описі, або відомих способів, відомим чином.

Солі

Може бути зручно або бажано одержувати, очищати та/або обробляти відповідну сіль сполуки, наприклад, фармацевтично прийнятну сіль. Приклади фармацевтично прийнятних солей обговорюються в Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19.

Наприклад, якщо сполука має аніонну природу або містить функціональну групу, яка може утворювати аніон (наприклад, $-\text{COOH}$ може існувати у виді $-\text{COO}^-$), сіль може бути утворена підходящим катіоном. Приклади підходящих неорганічних катіонів включають, але не обмежуються ними, іони лужних металів, такі як Na^+ й K^+ , лужноземельні катіони, такі як Ca^{2+} й Mg^{2+} , й інші катіони, такі як Al^{+3} . Приклади підходящих органічних катіонів включають, але не обмежуються ними, іон амонію (тобто NH_4^+) і заміщені іони амонію (наприклад, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Прикладами деяких підходящих заміщених іонів амонію є іони, одержані з: етиламіну, діетиламіну, дициклогексиламіну, триетиламіну, бутиламіну, етилендіаміну, етаноламіну, діетаноламіну, піперазину, бензиламіну, фенілбензиламіну, холіну, меглуміну й трометаміну, а також амінокислот, таких як лізин й аргінін. Прикладом звичайного четвертинного амонієвого іона є $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Якщо сполука має катіонну природу або містить функціональну групу, яка може утворювати катіон (наприклад, $-\text{NH}_2$ може існувати у виді $-\text{NH}_3^+$), сіль може бути утворена підходящим аніоном. Приклади підходящих неорганічних аніонів включають, але не обмежуються ними, аніони, одержані з наступних неорганічних кислот: соляної, бромистоводневої, йодистоводневої, сірчаної, сірчистої, азотної, азотистої, фосфорної й фосфористої.

Приклади підходящих органічних аніонів включають, але не обмежуються ними, аніони, одержані з наступних органічних кислот: 2-ацетоксibenзойної, оцтової, аскорбінової, аспарагінової, бензойної, камфорсульфонової, коричної, лимонної, етилендіамінтетраоцтової, етандисульфонової, етансульфонової, фумарової, глюкогоптонової, глюконової, глутамової, гліколевої, гідроксималеїнової, гідроксинафталінкарбонової, ізетіонової, молочної, лактобіонової, лаурилової, малеїнової, яблучної, метансульфонової, муцинової, олеїнової, щавлевої, пальмітинової, памової, пантотенової, фенілоцтової, фенілсульфонової, пропіонової, піровиноградної, саліцилової, стеаринової, бурштинової, сульфанілової, виннокам'яної, толуолсульфонової і валеріанової. Приклади підходящих полімерних органічних аніонів включають, але не обмежуються ними, аніони, одержані з наступних полімерних кислот: дубильної кислоти, карбоксиметилцелюлози.

Якщо не зазначено інше, зазначення конкретної сполуки також включає сольові форми зазначеної сполуки.

Сольвати й гідрати

Може бути зручно або бажано одержувати, очищати та/або обробляти відповідний сольват сполуки. Термін "сольват" використовують у даному описі в загальноприйнятому смислі для позначення комплексу розчиненої речовини (наприклад, солі сполуки) і розчинника. Якщо розчинником є вода, сольват для простоти може бути позначений як гідрат, наприклад, моногідрат, дигідрат, тригідрат, тощо.

Якщо не зазначено інше, зазначення конкретної сполуки також включає сольватні й гідратні форми зазначеної сполуки.

Хімічно захищені форми

Може бути зручно або бажано одержувати, очищати та/або обробляти сполуку в хімічно захищеній формі. Термін "хімічно захищена форма", використовуваний у даному описі в загальноповживаному в галузі хімії смислі, відноситься до сполуки, у якій одна або декілька реакційноспроможних функціональних груп захищені від небажаних хімічних реакцій у певних умовах (наприклад, рН, температура, випромінювання, розчинник, тощо). На практиці використовують широко відомі хімічні

способи для того, щоб знову зробити нереакційноспроможною функціональну групу, яка інакше була б реакційноспроможною, у певних умовах. У хімічно захищеній формі одна або декілька реакційноспроможних функціональних груп знаходиться у формі захищеної або захисної групи (також відомої як маскуєма або маскуюча група, або блокована або блокуюча група). Завдяки захисту реакційноспроможної функціональної групи можна здійснювати реакції, у яких беруть участь інші незахищені реакційноспроможні функціональні групи, не впливаючи при цьому на захищену групу; захисні групи можна видалити, зазвичай на наступній стадії, по суті не торкаючись іншої частини молекули. Див., наприклад, *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999).

Широкий спектр подібних способів "захисту", "блокування" або "маскування" широко використовується й добре відомий в органічному синтезі. Наприклад, сполуку, що містить дві нееквівалентні реакційноспроможні функціональні групи, кожна з яких може вступати в реакцію за певних умов, можна перетворити в похідне, щоб зробити одну з функціональних груп "захищеною", і внаслідок цього нереакційноспроможною, у певних умовах; захищену таким чином сполуку можна використовувати як реагент, що містить фактично тільки одну реакційноспроможну функціональну групу. Після завершення цільової реакції (за участю іншої функціональної групи) із захищеної групи можна "зняти захист", щоб повернути їй її початкові функціональні властивості.

Наприклад, гідроксильну групу можна захистити у виді простого ефіру (-OR) або складного ефіру (-OC(=O)R), наприклад, у виді: трет-бутилового простого ефіру; бензилового, бензгідрилового (дифенілметилового) або тритилового (трифенілметилового) простого ефіру; триметилсилілового або трет-бутилдиметилсилілового простого ефіру; або ацетилового складного ефіру (-OC(=O)CH₃, -OAc).

Наприклад, альдегідну або кетонну групу можна захистити у виді ацеталу (R-CH(OR)₂) або кеталу (R₂C(OR)₂), відповідно, у яких карбонільна група (>C=O) перетворена в діефірну (>C(OR)₂), шляхом взаємодії, наприклад, з первинним спиртом. Альдегідну або кетонну групу легко регенерувати шляхом гідролізу з використанням великого надлишку води в присутності кислоти.

Наприклад, амінну групу можна захистити, наприклад, у виді аміду (-NRCO-R) або уретану (-NRCO-OR), наприклад, у виді: метиламіду (-NHCO-CH₃); бензилоксиаміду (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz); т-бутоксиаміду (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); 2-біфеніл-2-пропоксиаміду (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Broc), 9-флуоренілметоксиаміду (-NH-Fmoc), 6-нітровератрилоксиаміду (-NH-Nvoc), 2-триметилсилілетилоксиаміду (-NH-Teoc), 2,2,2-трихлоретилоксиаміду (-NH-Troc), алілоксиаміду (-NH-Alloc), 2-(фенілсульфоніл)етилоксиаміду (-NH-Psec); або, у підходящих випадках (наприклад, циклічні аміни) у виді радикала нітроксида (>N-O●).

Наприклад, карбоксильну групу можна захистити у виді складного ефіру, наприклад, у виді: C₁-7алкілового складного ефіру (наприклад, метилового складного ефіру, трет-бутилового складного ефіру); C₁-7галоалкілового складного ефіру (наприклад, C₁-7тригалоалкілового складного ефіру); три-C₁-7алкілсиліл-C₁-7алкілового складного ефіру або C₅-20арил-C₁-7алкілового складного ефіру (наприклад, бензилового складного ефіру, нітробензилового складного ефіру); або у виді аміду, наприклад, у виді метиламіду.

Наприклад, тіольну групу можна захистити у виді тіоефіру (-SR), наприклад, у виді бензилового тіоефіру; у виді ацетамідометилового тіоефіру (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

Проліки

Може бути зручно або бажано одержувати, очищати та/або обробляти сполуку у виді проліки. Термін "проліка" у даному описі відноситься до сполуки, яка, метаболізуючись (наприклад, *in vivo*), перетворюється в цільову активну сполуку. Зазвичай проліка неактивна або менш активна, ніж цільова активна сполука, але може забезпечувати переваги з погляду переробки, введення або метаболічних властивостей.

Наприклад, деякі проліки являють собою складні ефіри активної сполуки (наприклад, фізіологічно прийнятні метаболічні нестійкі складні ефіри). У процесі метаболізму складноефірна група (-C(=O)OR) відщеплюється з утворенням активного лікарського засобу. Подібні складні ефіри можна одержати етерифікацією, наприклад, будь-якою із груп карбонової кислоти (-C(=O)OH) у вихідній сполуці, за допомогою, якщо необхідно, попереднього захисту будь-яких інших реакційноспроможних груп, що є присутніми у вихідній сполуці, з наступним зняттям захисту, якщо необхідно.

Також деякі проліки активуються ферментативно з утворенням активної сполуки або сполуки, яка, піддаючись подальшим хімічним реакціям, призводить до утворення активної сполуки (наприклад, як в ADEPT, GDEPT, LIDEPT, тощо). Наприклад, проліка може являти собою похідне цукру або інший глікозидний кон'югат або може являти собою складноефірне похідне амінокислоти.

Хімічний синтез

У даному описі наведені деякі способи хімічного синтезу сполук PDP8 згідно із даним винаходом. Зазначені та/або інші широко відомі способи можна модифікувати та/або адаптувати відомими шляхами для полегшення синтезу додаткових сполук у рамках даного винаходу.

Композиції

Один з аспектів даного винаходу відноситься до композиції (наприклад, фармацевтичної композиції), що містить сполуку PDP8 згідно із даним описом й фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач.

Інший аспект даного винаходу відноситься до способу одержання композиції (наприклад, фармацевтичної композиції), що містить сполуку PDP8 згідно із даним описом й фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач.

Застосування

Сполуки згідно із даним описом підходять для застосування, наприклад, при лікуванні захворювань і порушень, які полегшуються шляхом пригнічення RAF (наприклад, B-RAF), наприклад, таких як проліферативні порушення, рак, тощо.

Застосування способів пригнічення RAF (наприклад, B-RAF)

Один з аспектів даного винаходу відноситься до способу пригнічення функції RAF (наприклад, B-RAF), *in vitro* або *in vivo*, що включає приведення RAF (наприклад, B-RAF) у контакт із ефективною кількістю сполуки PDP8 згідно із даним описом.

Один з аспектів даного винаходу відноситься до способу пригнічення функції RAF (наприклад, B-RAF) у клітині, *in vitro* або *in vivo*, що включає приведення зазначеної клітини в контакт із ефективною кількістю сполуки PDP8 згідно із даним описом.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, зазначений спосіб здійснюють *in vitro*.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, зазначений спосіб здійснюють *in vivo*.

Середній фахівець у даній галузі техніки здатний без труда визначити, чи є, та/або в якому ступені, розглянута сполука інгібітором функції RAF (наприклад, B-RAF). Підходящі тести для визначення пригнічення функції RAF (наприклад, B-RAF) наведені в даному описі та/або відомі в даній галузі техніки.

Дослідження B-RAF:

Активність кінази B-raf вимірювали за допомогою 4-рівневого каскадного ферментного тесту, подібного до того, який описаний Marais R., et al., 1997, J. Biol. Chem., Vol. 272, pp. 4378–4383. B-Raf, що містить мутацію V600E (Davies, H., et al., 2002, Nature, Vol. 417, pp. 949-954) і N-кінцеву мітку MDRGSH6, експресували в клітинах SF9 комах. Розчинні в поверхнево-активній речовині екстракти зазначених клітин розбавляли 1:100 сумішшю для аналізу, що містить GST-МЕК-Н6 (6,5 мкг/мл) і GST-ERK-Н6 (100 мкг/мл) у буферному розчині, що містить 800 мкМ АТФ і відповідні концентрації інгібітору або розріджувача як контроль. Одержану суміш інкубували до 10 хвилин при 30 °С для активації ERK залежним від B-Raf чином у каскаді. Потім реакцію зупиняли додаванням 20 мМ ЕДТА. Потім визначали ступінь активації GST-ERK шляхом додавання частини зазначеної погашеної реакційної суміші до додаткової реакційної суміші, що містить МСБ й 100 мкМ АТФ/гама [³²P]АТФ. Після 12-хвилинного інкубування при 30 °С визначали включення [³²P] у субстрат МСБ, як міру активності B-raf, шляхом осадження фосфорною кислотою й виділення шляхом фільтрування через фосфоцелюлозний папір р81. % пригнічення активності кінази B-raf обчислювали й наносили на графік для визначення концентрації досліджуваної сполуки, необхідної для пригнічення 50 % активності кінази B-raf (IC₅₀).

Як варіант, активність кінази B-raf вимірювали за допомогою іншого 4-рівневого каскадного ферментного тесту. B-Raf, що містить мутацію V600E (Davies, H., et al., 2002, Nature, Vol. 417, pp. 949-954) і N-кінцеву мітку MDRGSH6, експресували в клітинах SF9 комах. Розчинні в поверхнево-активній речовині екстракти зазначених клітин розбавляли 1:250 сумішшю для аналізу, що містить GST-МЕК-Н6 (25 мкг/мл), GST-ERK-Н6 (281,25 мкг/мл) і МСБ у буферному розчині, що містить як контроль відповідні концентрації інгібітору або розріджувача. Додавали 0,03 мкл (100 мкМ) АТФ й інкубували одержану суміш до 10 хвилин при 30 °С для активації ERK залежним від B-Raf чином у каскаді. Потім визначали ступінь активації GST-ERK шляхом додавання 0,033 мкл (100 мкМ) HOT ³²Pα. Після 10-хвилинного інкубування при 30 °С реакцію зупиняли шляхом виділення частини реакційної суміші на фосфоцелюлозному папері р81 і занурення зазначеного паперу в 0,4 % ортофосфорну кислоту. Включення [³²P] у субстрат МСБ, як міру активності B-raf, визначали за допомогою лічильника Packard Cernekov counter. % пригнічення активності кінази B-raf обчислювали й наносили на графік для визначення концентрації досліджуваної сполуки, необхідної для пригнічення 50 % активності кінази B-raf (IC₅₀).

Дослідження C-RAF:

C-raf (людини) розбавляли в 10х з одержанням робочого розчину в 50 мМ Трис рН 7,5, 0,1 мМ ЕГТА, 0,1 мМ ванадату натрію, 0,1 % β-меркаптоетанолу, 1 мг/мл БСА. Одна одиниця дорівнювала включенню 1 нмоль фосфату у хвилину в мієлиновий основний білок за хвилину. У кінцевому реакційному об'ємі 25 мкл інкубували c-raf (5-10 МОд.) з 25 мМ Трис рН 7,5, 0,02 мМ ЕГТА, 0,66 мг/мл мієлинового основного білка, 10 мМ ацетату магнію, [γ-³³P-АТФ] (специфічна активність при бл. 500 розпадів на хв/пмоль, концентрація за необхідністю) і відповідними концентраціями інгібітору або розріджувача як контролю. Реакцію ініціювали додаванням Mg²⁺[γ-³³P-АТФ]. Після інкубування протягом 40 хв. при кімнатній температурі реакцію зупиняли додаванням 5 мкл 3 % розчину

фосфорної кислоти. 10 мкл реакційної суміші наносили на фільтрувальну підкладку P30 і промивали 3 рази по 5 хвилин у 75 мМ фосфорній кислоті й один раз у метанолі з наступним висушуванням і підрахунком для визначення активності C-raf. % пригнічення активності кінази. C-raf обчислювали й наносили на графік для визначення концентрації досліджуваної сполуки, необхідної для пригнічення 50 % активності кінази C-raf (IC_{50}).

Селективність:

Відповідно до одного з варіантів реалізації, сполука PDP8 селективно придушує одну RAF (наприклад, B-RAF) у порівнянні з іншою RAF (наприклад, A-RAF та/або C-RAF).

Наприклад, відповідно до одного з варіантів реалізації, відношення величини IC_{50} для B-RAF до величини IC_{50} для іншої RAF (наприклад, A-RAF та/або C-RAF) становить щонайменше 10, більш переважно щонайменше 100, найбільше переважно щонайменше 1000.

Застосування в способах пригнічення проліферації клітин тощо.

Сполуки PDP8 згідно із даним описом, наприклад, (а) регулюють (наприклад, пригнічують) проліферацію клітин; (б) пригнічують розвиток клітинного циклу; (в) стимулюють апоптоз; або (г) забезпечують комбінацію однієї або декількох із зазначених дій.

Один з аспектів даного винаходу відноситься до способу регулювання (наприклад, пригнічення) проліферації клітин (наприклад, проліферації клітини), пригнічення розвитку клітинного циклу, стимуляції апоптозу, або сполученню однієї або декількох із зазначених дій, *in vitro* або *in vivo*, що включає приведення зазначеної клітини в контакт із ефективною кількістю сполуки PDP8 згідно із даним описом.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, зазначений спосіб являє собою спосіб регулювання (наприклад, пригнічення) проліферації клітин (наприклад, проліферації клітини), *in vitro* або *in vivo*, що включає приведення зазначеної клітини в контакт із ефективною кількістю сполуки PDP8 згідно із даним описом.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, зазначений спосіб здійснюють *in vitro*.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, зазначений спосіб здійснюють *in vivo*.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, сполука PDP8 представлена у виді фармацевтично прийнятної композиції.

Можна впливати на будь-який тип клітин, включаючи, але не обмежуючись ними, клітини легень, шлунково-кишкового тракту (включаючи, наприклад, кишечник, товсту кишку), грудей (молочної залози), яєчника, простати, печінки, нирок, сечового міхура, підшлункової залози, мозку й шкіри.

Середній фахівець у даній галузі техніки легко зможе визначити, є чи ні досліджувана сполука регулятором (наприклад, інгібітором) проліферації клітин, тощо. Наприклад, тести, які легко можна використовувати для оцінки активності, яку має конкретна сполука, наведені в даному описі.

Наприклад, зразок клітин (наприклад, з пухлини) можна виростити *in vitro*, привести зазначену сполуку в контакт із зазначеними клітинами й спостерігати дію зазначеної сполуки на зазначені клітини. Як приклад "дії" можна визначати морфологічний статус клітин (наприклад, живі або мертві, тощо). Якщо виявлено, що сполука впливає на клітини, це можна використовувати як прогностичний або діагностичний маркер ефективності сполуки в способах лікування пацієнта, що є носієм клітин того ж клітинного типу.

Застосування в терапевтичних способах

Інший аспект даного винаходу відноситься до сполуки PDP8 згідно із даним описом для застосування в способі лікування людини або тварини за допомогою терапії.

Застосування для одержання лікарських засобів

Інший аспект даного винаходу відноситься до застосування сполуки PDP8 згідно із даним описом для одержання лікарського засобу для застосування при лікуванні.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, зазначений лікарський засіб містить сполуку PDP8.

Способи лікування

Інший аспект даного винаходу відноситься до способу лікування, що включає введення пацієнтові, який потребує зазначеного лікування, терапевтично ефективною кількістю сполуки PDP8 згідно із даним описом переважно у виді фармацевтичної композиції.

Стани, що піддають лікуванню - стани, що полегшують пригніченням RAF

Відповідно до одного з варіантів реалізації (наприклад, застосування в способах терапії, застосування для одержання лікарських засобів, способів лікування), лікування являє собою лікування захворювання або порушення, що характеризується підвищувальною регуляцією та/або активацією RAF (наприклад, B-RAF), та/або полегшуваним пригніченням RAF (наприклад, B-RAF).

Відповідно до одного з варіантів реалізації, лікування являє собою лікування раку, що характеризується підвищувальною регуляцією та/або активацією RAF (наприклад, B-RAF), та/або полегшуваним пригніченням RAF (наприклад, B-RAF).

Стани, що піддають лікуванню - стани, що полегшуються пригніченням РТК

Відповідно до одного з варіантів реалізації (наприклад, застосування в способах терапії, застосування для одержання лікарських засобів, способів лікування), лікування являє собою лікування

захворювання або порушення, що характеризується підвищувальною регуляцією та/або активацією рецепторної тирозинкінази (РТК), та/або полегшуваного пригніченням рецепторної тирозинкінази (РТК). Приклади РТК включають ФРФ-Р, Tie, СЕФР-Р та/або Eph, наприклад, ФРФ-Р1, ФРФ-Р2, ФРФ-Р3, Tie2, СЕФР-Р2 та/або Eph2.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, лікування являє собою лікування раку, що характеризується підвищувальною регуляцією та/або активацією рецепторної тирозинкінази (РТК), та/або полегшуваного пригніченням рецепторної тирозинкінази (РТК).

Стани, що піддають лікуванню - стани, що характеризуються ангіогенезом

Відповідно до одного з варіантів реалізації (наприклад, застосування в способах терапії, застосування для одержання лікарських засобів, способів лікування), лікування являє собою лікування захворювання або порушення, що характеризується невідповідним, надлишковим та/або небажаним ангіогенезом (як "протиангіогенні засоби"). Приклади подібних захворювань обговорюються в даному описі.

Стани, що піддають лікуванню - проліферативні порушення й рак

Сполуки PDP8 підходять для застосування при лікуванні проліферативних порушень (як "протипроліферативні засоби"), раку (як "протиракові засоби"), тощо.

Відповідно до одного з варіантів реалізації (наприклад, застосування в способах терапії, застосування для одержання лікарських засобів, способів лікування), лікування являє собою лікування проліферативного порушення.

Термін "проліферативне порушення" у даному описі відноситься до небажаної або неконтрольованої проліферації надлишкових або патологічних клітин, яка є небажаною, такою як неопластичний або гіперпластичний ріст.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, лікування являє собою лікування: проліферативного порушення, що характеризується доброякісною, предракровою або злоякісною клітинною проліферацією, включаючи, але не обмежуючись ними, неоплазми, гіперплазії й пухлини (наприклад, гістоцитома, гліома, астроцитоза, остеома), рак (див. нижче), псоріаз, захворювання кісток, фібропроліферативні порушення (наприклад, сполучних тканин), легеневий фіброз, атеросклероз, проліферацію клітин гладкої мускулатури в кровеносних судинах, таку як стеноз або рестеноз після ангіопластики.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, лікування являє собою лікування раку.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, лікування являє собою лікування: раку легень, дрібноклітинного раку легень, недрібноклітинного раку легень, раку органів шлунково-кишкового тракту, раку шлунку, раку кишечника, раку товстої кишки, раку прямої кишки, колоректального раку, раку щитовидної залози, раку грудей, раку яєчника, раку ендометрію, раку простати, раку яєчка, раку печінки, раку нирки, нирковоклітинної карциноми, раку сечового міхура, раку підшлункової залози, раку мозку, гліоми, саркоми, остеосаркоми, раку кістки, раку шкіри, сквамозного раку, саркоми Капоші, меланоми, злоякісної меланоми, лімфоми або лейкомії.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, лікування являє собою лікування: карциноми, наприклад, карциноми сечового міхура, грудей, товстої кишки (наприклад, колоректальних карцином, таких як аденокарцинома товстої кишки й аденома товстої кишки), нирки, епідермісу, печінки, легень (наприклад, аденокарцинома, дрібноклітинний рак легень і недрібноклітинні карциноми легень), стравоходу, жовчного міхура, яєчника, підшлункової залози (наприклад, карцинома екзокринної підшлункової залози), шлунку, шийки матки, щитовидної залози, простати, шкіри (наприклад, сквамозноклітинна карцинома);

пухлини кровотворної тканини лімфоїдного походження, наприклад, лейкомії, гострої лімфоцитарної лейкомії, В-клітинної лімфоми, Т-клітинної лімфоми, лімфоми Ходжкіна, неходжкінської лімфоми, лейкозу ворсистих клітин або лімфоми Буркета;

пухлини кровотворної тканини мієлоїдного походження, наприклад, гострої й хронічної мієлогенних лейкомії, мієлопластичного синдрому або промієлоцитарної лейкомії;

пухлини мезенхімного походження, наприклад, фібросаркоми або рабдоміосаркоми;

пухлини центральної або периферичної нервової системи, наприклад, астроцитоми, нейробластоми, гліоми або шваноми;

меланоми; семіноми; тератокарциноми; остеосаркоми; пігментної ксеродерми; кератоакантоми; фолікулярного раку щитовидної залози; або саркоми Капоші.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, лікування являє собою лікування видів раку, що характеризуються солідними пухлинами.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, лікування являє собою лікування меланоми або злоякісної меланоми.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, лікування являє собою лікування колоректального раку.

Протиракова дія може виникати за одним або декількома механізмами, включаючи, але не обмежуючись ними, регулювання проліферації клітин, пригнічення розвитку клітинного циклу,

пригнічення ангиогенезу (утворення нових кровоносних судин), пригнічення метастазування (розповсюдження пухлини з місця її утворення), пригнічення інвазії (розповсюдження пухлинних клітин у сусідні нормальні структури) або стимуляції апоптозу (програмувальної загибелі клітин). Сполуки PDP8 згідно із даним винаходом можна застосовувати для лікування зазначених у даному описі видів раку, не залежно від обговорюваних у даному описі механізмів.

Стани, що піддають лікуванню - проліферативні порушення й рак, пов'язані з RAF

Види раку, наприклад, з активуючими мутаціями *ras*, *raf* і РЕФР або з надекспресією *ras*, *raf* і РЕФР, включаючи будь-які ізоформи зазначених білків, можуть бути особливо чутливі до інгібіторів активності RAF (наприклад, B-RAF). Пацієнти з активуючими мутаціями RAF (наприклад, B-RAF) можуть також одержувати особливу користь від лікування інгібіторами активності RAF (наприклад, B-RAF). Види раку з іншими відхиленнями, що призводять до підвищувального регулювання сигнального шляху *raf*-MEK-ERK, можуть також бути особливо чутливі до лікування інгібіторами активності RAF (наприклад, B-RAF). Приклади подібних відхилень включають конститутивну активацію рецептора фактора росту, надекспресію одного або декількох рецепторів факторів росту; і надекспресію одного або декількох факторів росту.

Відповідно до одного з варіантів реалізації (наприклад, застосування в способах терапії, застосування для одержання лікарських засобів, способів лікування), лікування являє собою лікування проліферативного порушення, зазначеного вище, наприклад, раку, що характеризується:

(а) активуючими мутаціями *ras* або *raf*;

(б) підвищувальною регуляцією *ras* або *raf*;

(в) підвищувальною регуляцією сигнального шляху *raf*-MEK-ERK;

(г) підвищувальною регуляцією рецепторів факторів росту, таких як ERBB2 і РЕФР.

Відповідно до одного з варіантів реалізації, проліферативне порушення характеризується присутністю клітин з надекспресією RAF (наприклад, B-RAF) або експресією або надекспресією мутантної *raf* (наприклад, B-RAF). Відповідно до одного з варіантів реалізації, проліферативне захворювання характеризується присутністю клітин з надекспресією *raf* (наприклад, B-RAF). Відповідно до одного з варіантів реалізації, проліферативне порушення характеризується присутністю клітин з експресією або надекспресією мутантної RAF (наприклад, B-RAF). Відповідно до одного з варіантів реалізації, проліферативне порушення характеризується присутністю клітин з надекспресією RAF (наприклад, B-RAF), або надекспресією мутантної RAF (наприклад, B-RAF) у порівнянні з відповідними нормальними клітинами. Відповідно до одного з варіантів реалізації надекспресія характеризується коефіцієнтом 1,5, 2, 3, 5, 10 або 20.

Відповідно до одного з варіантів реалізації (наприклад, застосування в способах терапії, застосування для одержання лікарських засобів, способів лікування), лікування являє собою лікування захворювання або порушення, пов'язаного з мутованими формами RAF (наприклад, B-RAF), такими як, наприклад, мутації, описані в Wan, P., et al., 2004, *Cell*, Vol. 116, pp. 855-867 й Stratton et al., 2003, опублікованій міжнародній заявці на патент № WO 03/056036.

Стани, що піддають лікуванню – запалення тощо.

Сполуки PDP8 підходять для застосування для лікування порушень, пов'язаних із запаленням (як "протизапальні засоби") тощо.

Функціонування запальних клітин контролюється багатьма факторами, дія яких опосередковується різними шляхами сигнальної трансдукції. Хоча деякі ключові запальні функції опосередковуються кіназою p38 Map (наприклад, вивільнення ФНО), інші функції опосередковуються іншими шляхами. Шлях *raf*-MEK-ERK, зокрема, є важливим активуючим й проліферативним сигналом у багатьох запальних клітинах. В- і Т-лімфоцити, зокрема, потребують активації шляху *raf*-MEK-ERK для клональної експансії й вироблення популяції ефektorів (див., наприклад, Cantrell, D.A., 2003, *Immunol Rev.*, Vol. 192, pp. 122-130; Genot, E. and Cantrell, D.A., 2000, *Curr. Opin. Immunol.*, Vol. 12(3), pp. 289-294).

Відповідно до одного з варіантів реалізації, лікування являє собою лікування запальних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, остеоартрит, ревматоїдний спондиліт, подагричний артрит, травматичний артрит, краснушний артрит, псоріатичний артрит, й інші артритичні стани; хвороба Альцгеймера, синдром токсичного шоку, запальна реакція, викликана ендотоксином або запальне захворювання кишечника; туберкульоз; атеросклероз; м'язова дегенерація; синдром Рейтера; подагра; гострий синовіт; сепсис; септичний шок; ендотоксичний шок; грамнегативний сепсис; респіраторний дистрес-синдром у дорослих; церебральна малярія; хронічне запальне захворювання легень; силікоз; легеневий саркоїдоз; хвороби резорбції кістки; реперфузійне ушкодження; реакція трансплантат-проти-хазяїна; відторгнення алотрансплантатів; лихоманки й міалгії, викликані інфекціями, такими як грип, кахексія, особливо кахексія, вторинна відносно інфекції або злоякісності, кахексія, вторинна до синдрому набутого імундефіциту (СНІД); СНІД; САК (СНІД-асоційований комплекс); утворення келоїдів; утворення рубцевої тканини; хвороба Крона; виразковий коліт; лихоманка; хронічна обструктивна хвороба легень (ХОБЛ); гострий респіраторний дистрес-синдром (ОРДС); астма; легеневий фіброз; бактеріальна пневмонія.

Відповідно до одного переважного варіанта реалізації, лікування являє собою лікування: артритичних станів, включаючи ревматоїдний артрит і ревматоїдний спондиліт; запального захворювання кишечника, включаючи хворобу Крона й виразковий коліт; і хронічної обструктивної хвороби легень (ХОБЛ).

Відповідно до одного переважного варіанта реалізації, лікування являє собою лікування: запального порушення, що характеризується проліферацією Т-клітин (активацією й ростом Т-клітин), наприклад, відторгнення тканини трансплантата, ендотоксичний шок і гломерулонефрит.

Скринінг

Перед лікуванням пацієнт може проходити скринінг для визначення, чи є захворювання або порушення, яким страждає або може страждати зазначений пацієнт, одним із захворювань, чутливих до лікування сполукою, що пригнічує активність RAF (наприклад, B-RAF) або, що має активність проти РТК (наприклад, ФРФ-Р1, ФРФ-Р2, ФРФ-Р3, СЕФР-Р2, Tie2, Eph2).

Наприклад, біологічний зразок, взятий у пацієнта, можна аналізувати для визначення, чи є захворювання або порушення, таке як рак, яким страждає або може страждати зазначений пацієнт, одним із захворювань, що характеризуються підвищеною експресією або активацією RAF (наприклад, B-RAF), або РТК (наприклад, ФРФ-Р1, ФРФ-Р2, ФРФ-Р3, СЕФР-Р2, Tie2, Eph2), або ж є результатом активуючої мутації. Отже, пацієнта можна піддати діагностичному дослідженню для визначення маркерної характеристики надекспресії або активації RAF (наприклад, B-RAF) або РТК (наприклад, ФРФ-Р1, ФРФ-Р2, ФРФ-Р3, СЕФР-Р2, Tie2, Eph2) або мутації зазначених білків.

У даному описі термін "маркер" включає генетичні маркери (включаючи, наприклад, вимірювання складу ДНК для ідентифікації мутацій *raf*, *ras*, MEK, ERK або фактора росту, такого як ERBB2 або РЕФР) і маркери, характерні для підвищувальної регуляції *raf*, *ras*, MEK, ERK, рецепторів фактора росту, таких як ERBB2 або РЕФР, включаючи активність ферменту, рівні ферменту, стан ферменту (наприклад, фосфорильований чи ні) і рівні мРНК вищевказаних білків. Способи ідентифікації й аналізу мутацій широко відомі. Див., наприклад, *Anticancer Research*, 1999, Vol. 19(4A), pp. 2481-2483; *Clin. Chem.*, 2002, Vol. 48, p. 428; *Cancer Research*, 2003, Vol. 63(14), pp. 3955-3957.

Термін "маркер" додатково включає генетичні маркери, включаючи, наприклад, вимірювання складу ДНК для ідентифікації мутацій РТК, наприклад, ФРФ-Р1, ФРФ-Р2, ФРФ-Р3, СЕФР-Р2, Tie2, і Eph2. Термін "маркер" також включає маркери, характерні для підвищувальної регуляції РТК, включаючи активність ферменту, рівні ферменту, стан ферменту (наприклад, фосфорильований чи ні) і рівні мРНК вищевказаних білків.

Підвищувальна регуляція включає підвищену експресію або надекспресію, включаючи ампліфікацію гена (тобто, численні копії гена), підвищену експресію внаслідок транскрипційного ефекту, гіперактивність й активацію, включаючи активацію внаслідок мутацій.

Інші пухлини, підвищувальна регуляція яких протікає через сигнальний шлях *raf*-MEK-ERK, також можуть бути особливо чутливі до інгібіторів активності RAF (наприклад, B-RAF). Існує ряд тестів, які можуть ідентифікувати пухлини, що проявляють підвищувальну регуляцію в шляху *raf*-MEK-ERK, включаючи наявний у продажі тест MEK1/2 (МАПК кінза) від Chemicon International. Підвищувальна регуляція може бути обумовлена надекспресією або активацією рецепторів факторів росту, таких як ERBB2 і РЕФР, або мутантних білків *ras* або *raf*.

Звичайні способи скринінгу на надекспресію, підвищувальну регуляцію або мутації включають, але не обмежуються ними, стандартні способи, такі як полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР) або гібридизація *in-situ*.

При скринінгу з використанням ЗТ-ПЛР оцінюють рівень мРНК вищевказаних білків у пухлині шляхом створення кДНК копії зазначеної мРНК із наступною ампліфікацією зазначеної кДНК за допомогою ПЛР. Способи ампліфікації ПЛР, вибір праймерів й умови ампліфікації добре відомі фахівцям у даній галузі техніки. Маніпуляції з нуклеїновою кислотою й ПЛР проводять за допомогою стандартних способів, описаних, наприклад, в Ausubel, F.M. et al., eds., *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004 (John Wiley & Sons Inc.); Innis, M.A. et al., eds., *PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications*, 1990 (Academic Press). Методики проведення реакцій і маніпуляцій, у яких бере участь нуклеїнова кислота, також описані в Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3rd edition, 2001 (Cold Spring Harbor Laboratory Press). Як варіант, можна застосовувати наявний у продажі набір для ЗТ-ПЛР (наприклад, Roche Molecular Biochemicals) або методологію, описану в патентах США №№ 4666828; 4683202; 4801531; 5192659, 5272057, 5882864 й 6218529.

Прикладом методики гібридизації *in-situ* може бути флуоресцентна гібридизація *in situ* (FISH) (див., наприклад, Angerer, 1987, *Meth. Enzymol.*, Vol. 152, p. 649). У цілому, гібридизація *in situ* включає наступні основні стадії: (1) фіксація аналізованої тканини; (2) передгібридизаційна обробка зразка для збільшення доступності цільової нуклеїнової кислоти й зменшення неспецифічного зв'язування; (3) гібридизація суміші нуклеїнових кислот з одержанням нуклеїнової кислоти в біологічній структурі або тканині; (4) післягібридизаційні промивання для видалення фрагментів нуклеїнових кислот, не зв'язаних при гібридизації, і (5) детектування гібридизованих фрагментів. Зонди, застосовувані для подібних цілей, зазвичай позначають, наприклад, радіоізотопами або флуоресцентними репортерами.

Переважні зонди є досить довгими, наприклад, приблизно від 50, 100 або 200 нуклеотидів приблизно до 1000 або більше нуклеотидів, щоб забезпечити специфічну гібридизацію із цільовою нуклеїновою кислотою(ами) у жорстких умовах. Стандартні способи виконання FISH описані, наприклад, в Ausubel, F.M. et al., eds., *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004 (John Wiley & Sons Inc.); Bartlett, John M. S., "Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview," в: *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2nd ed. (Series: Methods in Molecular Medicine), March 2004, pp. 77- 88 (ISBN: 1-59259-760-2).

Як варіант, білкові продукти, експресовані мРНК, можна досліджувати шляхом імунохімічного аналізу зрізів пухлин, твердофазного імуноаналізу на мікротитраційних планшетах, вестерн-блотінгу, 2-мірного електрофорезу на SDS-поліакриламідному гелі, ELISA й іншими способами, відомими в даній галузі техніки для детектування конкретних білків. Способи детектування можуть включати застосування сайт-специфічних антитіл, таких як фосфо-raf, фосфо-ERK, фосфо-MEK, або фосфотирозин. Крім біопсій пухлин, можна використовувати інші зразки, що включають плевральну рідину, перитонеальну рідину, біопсії стулу, мокроту, крові (виділення й збагачення розповсюджуваних пухлинних клітин).

Крім того, мутантні форми raf, РЕФР або gas можна ідентифікувати прямим секвенуванням, наприклад, біопсій пухлин, з використанням ПЛР і способів секвенування продуктів ПЛР безпосередньо, наприклад, за допомогою способів згідно із даним описом. Можна застосовувати зазначені й інші широко відомі методики детектування надекспресії, активації або мутацій.

Також можна виміряти рівні, що відхиляються від норми, білків, таких як raf, gas і РЕФР, за допомогою звичайних ферментних тестів, наприклад, тестів на raf згідно із даним описом.

Альтернативні способи вимірювання надекспресії або активації кіназ ФРФ-Р, Tie, СЕФР-Р або Eph, зокрема, СЕФР-Р, включаючи ізоформи зазначеного білка, включають вимірювання щільності мікросудин. Зазначену щільність можна виміряти, наприклад, з використанням способів, описаних Orge and Rogers, 1999, *Int. J. Cancer*, Vol. 84(2), pp. 101-108. Способи дослідження також включають застосування маркерів; наприклад, у випадку СЕФР-Р маркери включають CD31, CD34 й CD105 (Mineo et al., 2004, *J. Clin. Pathol.*, Vol. 57(6), pp. 591-597).

Лікування

Термін "лікування" у даному описі в контексті лікування захворювання або порушення відноситься, в цілому, до лікування й терапії, як людини, так і тварини (наприклад, у ветеринарії), при якому досягається якийсь бажаний терапевтичний ефект, наприклад, пригнічення розвитку захворювання або порушення, і включає зменшення швидкості розвитку, зупинку розвитку, полегшення симптомів захворювання або порушення, полегшення захворювання або порушення й лікування захворювання або порушення. Також зазначений термін включає лікування як профілактичну міру (тобто профілактику). Наприклад, застосування пацієнтом, у якого ще не розвилось захворювання або порушення, але є ризик розвитку захворювання або порушення, включено в термін "лікування".

Наприклад, лікування включає профілактику раку, зменшення захворюваності раком, полегшення симптомів раку, тощо.

Термін "терапевтично ефективна кількість" у даному описі відноситься до такої кількості сполуки або речовини, композиції або дозованої форми, що містить сполуку, яка ефективна для одержання деякого бажаного терапевтичного ефекту, співрозмірного з розумним співвідношенням ризик/користь, при введенні відповідно до обраної схеми лікування.

Комбінована терапія

Термін "лікування" включає комбіновані види лікування й терапії, при яких комбінують два або декілька видів лікування або терапії, наприклад, послідовно або одночасно. Наприклад, сполуки згідно із даним описом можна також застосовувати в комбінованій терапії, наприклад, разом з іншими агентами, наприклад, цитотоксичними агентами, протираковими агентами, тощо. Приклади лікування й терапії включають, але не обмежуються ними, хімотерапію (введення активних агентів, включаючи, наприклад, лікарські засоби, антитіла (наприклад, як у випадку імунотерапії), проліки (наприклад, як у випадку фотодинамічної терапії, GDEPT, ADEPT, тощо); хірургію; радіаційну терапію; фотодинамічну терапію; генотерапію; і контрольовані режими харчування.

Наприклад, може бути вигідно комбінувати лікування сполукою згідно із даним описом з одним або декількома іншими (наприклад, 1, 2, 3 або 4) агентами або видами терапії, що регулюють ріст клітин або виживаність або диференціювання за допомогою іншого механізму, тим самим забезпечуючи лікування деяких інших характерних ознак розвитку раку.

Один з аспектів даного винаходу відноситься до сполуки згідно із даним описом в комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними агентами, як описано нижче.

Приклади додаткових терапевтичних агентів, які можна вводити разом (або одночасно, або в різні періоди часу) із сполуками згідно із даним описом, включають:

- (а) інгібітори топоізомерази I;
- (б) антиметаболіти;
- (в) агенти, що діють на тубулін;
- (г) інгібітори зв'язування ДНК й інгібітори топоізомерази II;

- (д) алкілюючі агенти;
- (е) моноклональні антитіла;
- (ж) анти-гормони;
- (з) інгібітори сигнальної трансдукції;
- (и) інгібітори протеасоми;
- (к) метилтрансферази ДНК;
- (л) цитокіни і ретиноїди.

Конкретна комбінація залишається на розсуд лікаря, який лікує й вибирає дозування на основі своїх загальних знань і схем дозування, відомих кваліфікованому практикуючому фахівцеві.

Агенти (тобто сполуки згідно із даним описом плюс один або декілька інших агентів) можна вводити одночасно або послідовно, при цьому можливе введення за індивідуально змінюваними схемами дозування й за допомогою різних шляхів. Наприклад, при послідовному введенні агенти можна вводити через короткі інтервали часу (наприклад, протягом 5-10 хвилин) або через більш тривалі інтервали (наприклад, через 1, 2, 3, 4 або більше годин один після іншого, або навіть через більш тривалі періоди часу, якщо це необхідно), співрозміряючи точну схему дозування із властивостями терапевтичного агента(ів).

Агенти (тобто сполуки згідно із даним описом, плюс один або декілька інших агентів) можна разом включити до складу єдиної дозованої форми або, як варіант, окремі агенти можна приготувати у виді окремих складів і представити разом у виді набору, можливо, разом з інструкціями із застосування зазначених агентів.

Інші застосування

Сполуки PDP8 згідно із даним описом можна також застосовувати як добавки до культури клітин для пригнічення функції RAF (наприклад, B-RAF), наприклад, для пригнічення проліферації клітин, тощо.

Сполуки PDP8 згідно із даним описом можна також застосовувати як частину дослідження *in vitro*, наприклад, для визначення, чи одержить розглянутий організм-хазяїн користь від лікування розглянутою сполукою.

Сполуки PDP8 згідно із даним описом можна також застосовувати як стандарт, наприклад, у дослідженні, для ідентифікації інших сполук, інших інгібіторів функції RAF (наприклад, B-RAF), інших антипроліферативних агентів, інших протиракових агентів, тощо.

Набори

Один з аспектів даного винаходу відноситься до набору, що містить (а) сполуку PDP8 згідно із даним описом або композицію, що містить сполуку PDP8 згідно із даним описом, наприклад, переважно представлені в підходящому контейнері та/або в підходящій упаковці; й (б) інструкції із застосування, наприклад, письмові інструкції із введення сполуки або композиції.

Письмові інструкції можуть також включати список показань, при яких активний інгредієнт є підходящим для лікування.

Шляхи введення

Сполуку PDP8 або фармацевтичну композицію, що містить сполуку PDP8, можна вводити суб'єктові за допомогою будь-якого традиційного шляху введення, системно/периферично або місцево (наприклад, у місці бажаної дії).

Шляхи введення включають, але не обмежуються ними, пероральний (наприклад, шляхом прийому всередину); трансбукальний; сублінгвальний; черезшкірний (включаючи, наприклад, за допомогою пластиру, пов'язки, тощо); черезслизовий (включаючи, наприклад, за допомогою наклейки, пластиру, тощо); інтраназальний (наприклад, за допомогою назального спрею); очний (наприклад, за допомогою очних крапель); легеневий (наприклад, шляхом інгаляційної або інсуфляційної терапії з використанням, наприклад, аерозолу, наприклад, через рот або ніс); ректальний (наприклад, за допомогою супозиторію або клізми); вагінальний (наприклад, за допомогою песарію); парентеральний, наприклад, шляхом ін'єкції, включаючи підшкірну, внутрішкірну, внутрім'язову, внутрішньовенну, внутріартеріальну, внутрісерцеву, інтратекальну, інтраспінальну, внутрікапсульну, субкапсульну, внутріочноямкову, внутріочеревинну, внутрітрахеальну, підшкірну, внутрісуглобну, субарахноїдальну й надчеревну; шляхом імплантації депо або резервуара, наприклад, підшкірно або внутрім'язово.

Суб'єкт/пацієнт

Суб'єкт/пацієнт може являти собою хордового, хребетного, ссавця, плацентарного ссавця, сумчастого (наприклад, кенгуру, вомбат), гризуна (наприклад, морську свинку, хом'яка, пацюка, мишу), представника мишачих (наприклад, миша), зайцеподібних (наприклад, кролика), пташиних (наприклад, птаха), псових (наприклад, собаку), котячих (наприклад, кішку), кінських (наприклад, кінь), свинячих (наприклад, свиня), овечих (наприклад, вівця), бичачих (наприклад, корова), примата, мавпоподібного (наприклад, мавпу або людиноподібну мавпу), мавпу (наприклад, мавпу, бабуїна), людиноподібну мавпу (наприклад, горилу, шимпанзе, орангутанга, гібона) або людину.

Крім того, суб'єкт/пацієнт може знаходитися в будь-якій з форм свого розвитку, наприклад, у виді плода.

Відповідно до переважного варіанта реалізації, суб'єкт/пацієнт являє собою людину.

Склади

Хоча сполуку PDP8 можливо вводити окремо, переважно представити її у виді фармацевтичного складу (наприклад, композиції, препарату, лікарського засобу), що містить щонайменше одну сполуку PDP8 згідно із даним описом разом з одним або декількома іншими фармацевтично прийнятними інгредієнтами, добре відомими фахівцям у даній галузі техніки, включаючи, але не обмежуючись ними, фармацевтично прийнятні носії, розріджувачі, наповнювачі, ад'юванти, наповнювачі, буферні засоби, консерванти, антиокислювачі, змазуючі речовини, стабілізатори, солюбілізатори, поверхнево-активні речовини (наприклад, змочувальні агенти), маскуючі агенти, барвники, ароматизатори й підсолоджувачі. Склади можуть додатково містити інші активні агенти, наприклад, інші терапевтичні або профілактичні агенти.

Так, згідно із даним винаходом також запропоновані фармацевтичні композиції, як визначено вище, і способи одержання фармацевтичної композиції, що включають змішування щонайменше однієї сполуки PDP8 згідно із даним описом з одним або декількома іншими фармацевтично прийнятними інгредієнтами, добре відомими фахівцям у даній галузі техніки, наприклад, носіями, розріджувачами, формоутворюючими, тощо. Якщо склад приготований у виді окремих одиниць (наприклад, таблеток, тощо), кожна одиниця містить заздалегідь задану кількість (дозування) сполуки.

Термін "фармацевтично прийнятний" у даному описі відноситься до сполук, інгредієнтів, матеріалів, композицій, дозованих форм тощо, які з погляду обґрунтованого медичного судження підходять для застосування в контакт з тканинами розглянутого суб'єкта (наприклад, людини), не викликаючи надмірної токсичності, подразнення, алергійної реакції або інших проблем або ускладнень, і розмірні з розумним співвідношенням ризик/користь. Кожен носій, розріджувач, наповнювач тощо, повинен також бути "прийнятним" з погляду сумісності з іншими інгредієнтами складу.

Підходящі носії, розріджувачі, наповнювачі тощо, можна знайти в стандартних фармацевтичних посібниках, наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; і Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th edition, 2005.

Склади можна приготувати будь-якими способами, широко відомими в галузі фармацевтики. Зазначені способи включають стадію об'єднання сполуки з носієм, що являє собою один або декілька допоміжних інгредієнтів. У цілому,клади готують шляхом рівномірного й ретельного об'єднання сполуки з носіями (наприклад, рідкими носіями, тонко подрібненим твердим носієм тощо) і потім, якщо необхідно, надання продукту форми.

Склад можна приготувати із забезпеченням швидкого або повільного вивільнення; негайного, відкладеного, уповільненого або відстроченого вивільнення; або комбінації зазначених типів вивільнення.

Склади можуть підходящим чином мати форму рідин, розчинів (наприклад, водних, неводних), суспензій (наприклад, водних, неводних), емульсій (наприклад, олія-у-воді, вода-в-олії), еліксирів, сиропів, електуаріїв, полоскань, крапель, таблеток (включаючи, наприклад, таблетки, покриті оболонкою), гранул, порошоків, льодяників, пастилок, капсул (включаючи, наприклад, тверді й м'які желатинові капсули), саше, пігулок, ампул, болюсів, супозиторіїв, песаріїв, тинктур, гелів, паст, мазей, кремів, лосьйонів, олій, пін, спреїв або аерозолів.

Склади можна підходящим чином виготовити у виді пластиру, клейкого пластиру, бинта, пов'язки, тощо, просочених однією або декількома сполуками, і, можливо, одним або декількома іншими фармацевтично прийнятними інгредієнтами, включаючи, наприклад, підсилювачі проникнення, просочування й поглинання. Склади можна також підходящим чином виготовити у виді депо або резервуара.

Сполуку можна розчинити, суспендувати або змішати з одним або декількома іншими фармацевтично прийнятними інгредієнтами. Сполука може бути представлена в ліпосомі або іншій мікрочастинці, розробленій таким чином, щоб забезпечити направлений вплив сполуки, наприклад, на компоненти крові або один або декілька органів.

Склади, що підходять для перорального введення (наприклад, шляхом прийому всередину) включають рідини, розчини (наприклад, водні, неводні), суспензії (наприклад, водні, неводні), емульсії (наприклад, олія-у-воді, вода-в-олії), еліксири, сиропи, електуарії, таблетки, гранули, порошки, капсули, саше, пігулки, ампули, болюси.

Склади, що підходять для трансбукального введення включають полоскання, льодяники, пастилки, а також пластири, клейкі пластири, депо й резервуари. Льодяники зазвичай містять сполуку в ароматизованій основі, зазвичай сахарозі й гуміарабіку або трагаканті. Пастилки зазвичай містять сполуку в інертній основі, такій як желатин і гліцерин, або сахароза й гуміарабік. Полоскання зазвичай містять сполуку в підходящому рідкому носії.

Склади, що підходять для сублінгвального введення, включають таблетки, льодяники, пастилки, капсули й пігулки.

Склади, що підходять для перорального черезслизового введення, включають рідини, розчини

(наприклад, водні, неводні), суспензії (наприклад, водні, неводні), емульсії (наприклад, олія-у-воді, вода-в-олії), полоскання, льядяники, пастилки, а також пластири, клейкі пластири, депо й резервуари.

Склади, що підходять для неперорального черезслизового введення, включають рідини, розчини (наприклад, водні, неводні), суспензії (наприклад, водні, неводні), емульсії (наприклад, олія-у-воді, вода-в-олії), супозиторії, пєсарії, гелі, пасти, мазі, креми, лосьйони, олії, а також пластири, клейкі пластири, депо й резервуари.

Склади, що підходять для черезшкірного введення, включають гелі, пасти, мазі, креми, лосьйони й олії, а також пластири, клейкі пластири, бинти, пов'язки, депо й резервуари.

Таблетки можна виготовити звичайними засобами, наприклад пресуванням або литтям, можливо, з одним або декількома допоміжними інгредієнтами. Пресовані таблетки можна виготовити пресуванням у підходящому пристрої сполуки у вільнотекучій формі, такій як порошок або гранули, можливо, у суміші з однією або декількома зв'язувальними речовинами (наприклад, повідоном, желатином, гуміарабіком, сорбітом, трагакантом, гідроксипропілметилцелюлозою); наповнювачами або розріджувачами (наприклад, лактозою, мікрокристалічною целюлозою, гідрофосфатом кальцію); змазуючими речовинами (наприклад, стеаратом магнію, тальком, діоксидом кремнію); дезінтегрантами (наприклад, натрію крохмалю гліколятом, зшитим повідоном, зшитою натрійкарбоксиметилцелюлозою); поверхнево-активними або диспергуючими або змочувальними речовинами (наприклад, лаурилсульфатом натрію); консервантами (наприклад, метил-п-гідроксibenзоатом, пропіл-п-гідроксibenзоатом, сорбіною кислотою); смакоароматичними добавками; підсилювачами смаку й запаху; і підсолоджувачами. Литі таблетки можна виготовити шляхом лиття в підходящому пристрої суміші порошкоподібної сполуки, зволоженої інертним рідким розріджувачем. Таблетки, можуть бути покриті оболонкою або мати насічки й можуть бути приготовані таким чином, щоб забезпечувати уповільнене або контрольоване вивільнення сполуки, яка міститься в зазначених таблетках, з використанням, наприклад, гідроксипропілцелюлози в різних співвідношеннях для одержання бажаного профілю вивільнення. Таблетки можуть мати оболонку, наприклад, для впливу на вивільнення, наприклад, ентєросолюбільне покриття, для забезпечення вивільнення у відділах шлунково-кишкового тракту, відмінних від шлунку.

Мазі зазвичай готують із сполуки й парафінової або водорозчинної мазевої основи.

Креми зазвичай готують із сполуки й кремової основи типу олія-у-воді. При бажанні, водна фаза крему може містити, наприклад, щонайменше 30 % мас. багатосировного спирту, тобто спирту, що містить дві або більше гідроксильних групи, такого як пропіленгліколь, бутан-1,3-діол, маніт, сорбіт, гліцерин і поліетилєнгліколь, та суміші зазначених спиртів. Склади для зовнішнього застосування можуть при бажанні містити сполуку, що покращує усмоктування або проникнення сполуки через шкіру або інші уражені області. Приклади зазначених підсилювачів проникнення через шкіру включають диметилсульфоксид і родинні аналоги.

Емульсії зазвичай готують із сполуки й олійної фази, яка може містити тільки емульгатор (інакше відомий як емульгент) або може містити суміш щонайменше одного емульгатора з жиром або олією, або з жиром і олією разом. Переважно, гідрофільний емульгатор входить до складу разом з ліпофільним емульгатором, що діє як стабілізатор. Також переважно включати разом жир і олію. Разом емульгатор(и) з стабілізатором(ами) або без нього(них) утворюють так званий емульгуючий віск, а віск разом з олією та/або жиром утворюють так названу емульгуючу мазеву основу, яка утворює олійну дисперсну фазу кремєвих складів.

Підходящі емульгатори й стабілізатори емульсій включають Твін 60, Спан 80 цетостеарилєвий спирт, міристиловий спирт, гліцерилмоностеарат і лаурилсульфат натрію. Вибір підходящих олій або жирів для складу оснований на одержанні бажаних косметичних властивостей, оскільки розчинність сполуки в більшості олій, які можна застосовувати у фармацевтичних емульсійних складах, може бути дуже низькою. Тому крем переважно повинен бути нежирним, не утворюючим плям і легко змиваним продуктом з підходящою консистенцією, щоб уникнути протікання з тюбиків або контейнерів. Можна застосовувати лінійні або розгалужені моно- і ди-алкілові складні ефіри, такі як ди-ізоадипінат, ізоцетилстеарат, складний ефір пропіленгліколю й кокєсових жирних кислот, ізопропілмірїстат, децилолеат, ізопропілпальмітат, бутилстеарат, 2-етилгексилпальмітат, або суміш розгалужених складних ефірів, відих як Crodamol CAP, при цьому три останні складні ефіри є переважними. Їх можна застосовувати окремо або в комбінації, залежно від необхідних властивостей. Як варіант, можна застосовувати ліпіді з високою температурою плавлення, такі як білий вазелін та/або рідкий парафін, або інші мінеральні олії.

Склади, що підходять для інтраназального введення, у яких носій являє собою рідину, включають, наприклад, назальний спрей, краплі в ніс або для аєрозольного введення за допомогою небулайзера, включаючи водні або олійні розчини сполуки.

Склади, що підходять для інтраназального введення, у яких носій являє собою тверду речєвину, включають, наприклад, склади, представлені у виді крупнодисперсного порошку з розміром часток, наприклад, у діапазоні приблизно від 20 приблизно до 500 мікрєнів, які вводять тим же чином, як нюхають тютюн, тобто за допомогою швидкої інгаляції через носєвий хід з контейнера з порошком,

який розташовують близько до носа.

Склади для легеневого введення (наприклад, за допомогою інгаляційної або інсуфляційної терапії) включають склади, представлені у виді аерозольного спрею в упаковці під тиском з використанням підходящого пропеленту, такого як дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторетан, діоксид вуглецю, або інші підходящі гази.

Склади, що підходять для очного введення, включають очні краплі, у яких сполука розчинена або суспендована в підходящому носії, особливо водний розчин сполуки.

Склади, що підходять для ректального введення можуть бути представлені у виді супозиторію з підходящою основою, що містить, наприклад, натуральні або затвердівші олії, воски, жири, напіврідкі або рідкі поліюли, наприклад, кокосову олію або саліцилат, або у виді розчину або суспензії для лікування за допомогою клізми.

Склади, що підходять для вагінального введення, можуть бути представлені у виді песаріїв, тампонів, кремів, гелів, паст, пін або спреїв, що містять, крім сполуки, носії, відомі в даній галузі техніки як підходящі.

Склади, що підходять для парентерального введення (наприклад, шляхом ін'єкції), включають водні або неводні ізотонічні, апірогенні, стерильні рідини (наприклад, розчини, суспензії), у яких сполука розчинена, суспендована або представлена іншим способом (наприклад, у ліпосомі або іншій мікрочастинці). Такі рідини можуть додатково містити інші фармацевтично прийнятні інгредієнти, такі як антиоксиданти, буферні речовини, консерванти, стабілізатори, бактеріостатичні агенти, суспендуючі агенти, загусники й розчинені речовини, які роблять склад ізотонічним відносно крові (або іншої відповідної фізіологічної рідини) передбачуваного реципієнта. Приклади наповнювачів включають, наприклад, воду, спирти, поліюли, гліцерин, рослинні олії, тощо. Приклади підходящих ізотонічних носіїв для застосування в подібних складах включають хлорид натрію для ін'єкцій, розчин Рінгера, або розчин Рінгера з лактатом для ін'єкцій. Зазвичай концентрація сполуки в рідині становить приблизно від 1 нг/мл приблизно до 10 мкг/мл, наприклад, приблизно від 10 нг/мл приблизно до 1 мкг/мл. Склади можуть бути представлені в однодозових або багатовдозових запечатаних контейнерах, наприклад, ампулах і флаконах, і можуть зберігатися у висушеному заморожуванні (ліофілізованому) стані, потребуючи тільки додавання стерильного рідкого носія, наприклад, води для ін'єкцій, безпосередньо перед застосуванням. Розчини й суспензії для ін'єкцій для негайного застосування можна приготувати зі стерильних порошків, гранул і таблеток.

Дозування

Для фахівця в даній галузі техніки очевидно, що відповідні дозування сполук PDP8 і композицій, що містять сполуки PDP8, можуть змінюватися від пацієнта до пацієнта. Визначення оптимального дозування буде в загальному випадку пов'язане зі знаходженням оптимального співвідношення терапевтичної користі відносно будь-якого ризику або небажаних побічних ефектів. Обраний рівень дозування буде залежати від великої кількості факторів, включаючи, але не обмежуючись ними, активність конкретної сполуки PDP8, шлях введення, час введення, швидкість виведення сполуки PDP8, тривалість лікування, інші лікарські засоби, сполуки та/або матеріали, застосовувані в комбінації, тяжкість захворювання або порушення, і вид, стать, вік, масу, стан, загальний стан здоров'я й попередню історію хвороби пацієнта. Кількість сполуки PDP8 і шлях введення в остаточному підсумку буде знаходитися в компетенції терапевта, ветеринара або лікаря, хоча в загальному випадку дозування вибирають таким чином, щоб одержати локальні концентрації в місці дії, які забезпечують бажаний ефект, не викликаючи при цьому істотних шкідливих або руйнівних побічних ефектів.

Введення можна здійснювати у виді однієї дози, безперервно або періодично (наприклад, окремими дозами через підходящі інтервали) протягом курсу лікування. Способи визначення найбільш ефективних засобів і дозування введення добре відомі фахівцям у даній галузі техніки й можуть змінюватися залежно від складу, застосовуваного для терапії, мети терапії, цільових клітин, на які направлене лікування, і суб'єкта, який піддається лікуванню. Можна здійснювати одноразове або багаторазове введення при рівні й режимах дозування, обумовлених лікуючим терапевтом, ветеринаром або клініцистом.

У загальному випадку, підходяща доза сполуки PDP8 знаходиться в діапазоні приблизно від 10 мкг приблизно до 250 мг (більш звичайно приблизно від 100 мкг приблизно до 25 мг) на кілограм маси тіла суб'єкта на добу. Якщо сполука являє собою сіль, складний ефір, амід, проліку, тощо, кількість, яку вводять, обчислюють на основі вихідної сполуки з пропорційним збільшенням фактично застосовуваної маси.

Приклади

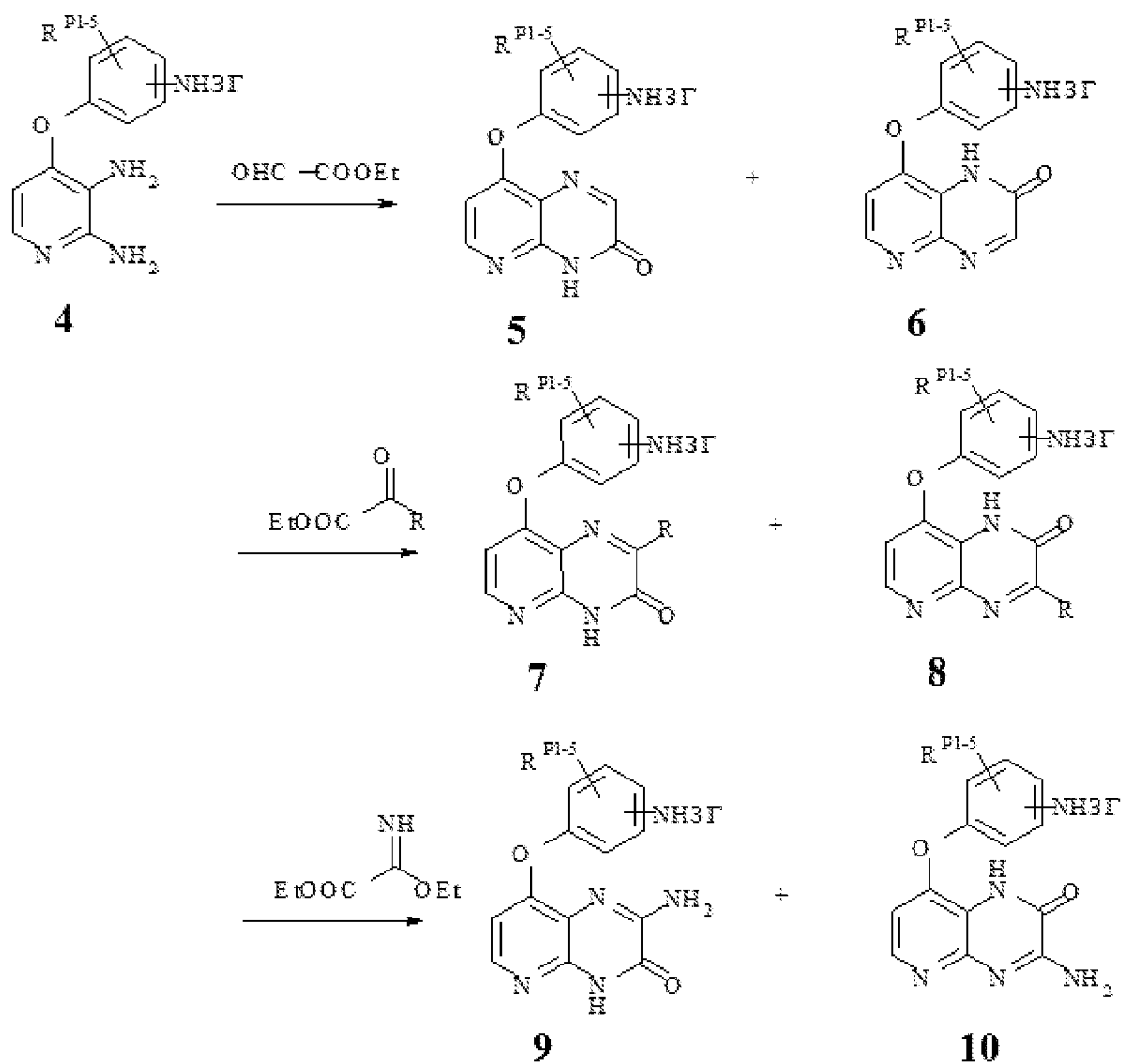
Наступні приклади наведені тільки для ілюстрації даного винаходу й не повинні розглядатися як обмежуючі об'єм винаходу, охарактеризованого в даному описі.

Хімічний синтез

У даному описі наведені деякі способи хімічного синтезу сполук згідно із даним винаходом. Ці та/або інші широко відомі способи можна модифікувати та/або адаптувати відомим чином для

утворюється один з ізомерів (Схема 2).

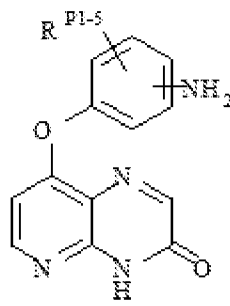
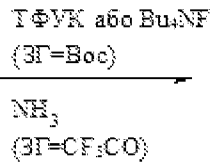
Схема 2



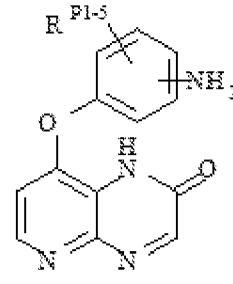
Зняття захисних груп (ЗГ) за допомогою ТФУК або тетрабутиламонійфториду (для захисних груп Вос) або аміаку (для трифторацетаміду) призводить до одержання загальних проміжних сполук 11-16 (Схема 3).

Схема 3

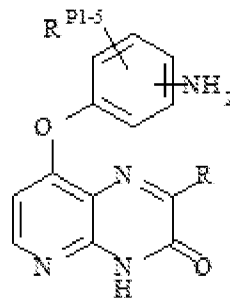
5-10



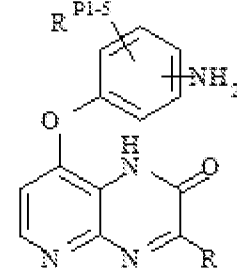
11



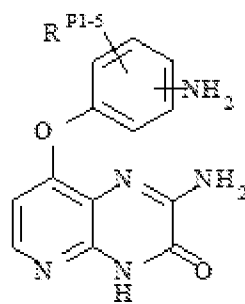
12



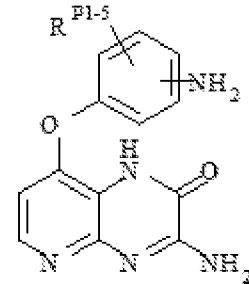
13



14



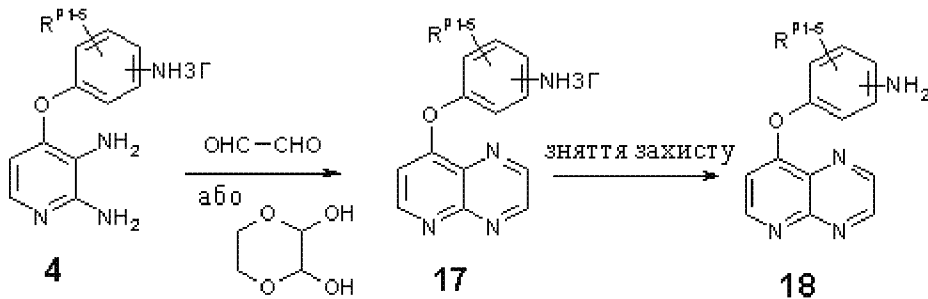
15



16

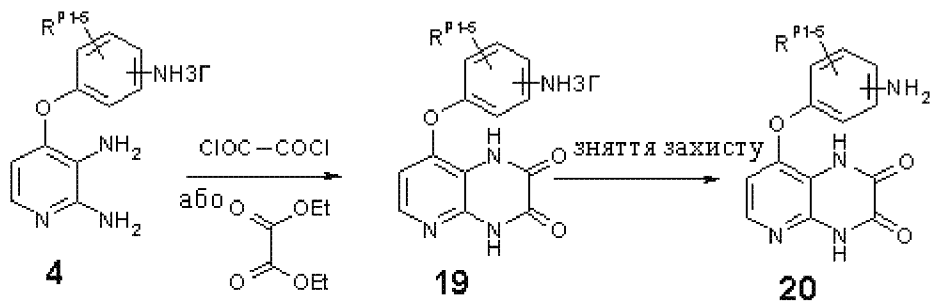
Піридопіразини 18 можна одержати із проміжної сполуки 4 при взаємодії із гліоксалем або 1,4-діоксан-2,3-діолом з наступним зняттям захисту (Схема 4).

Схема 4



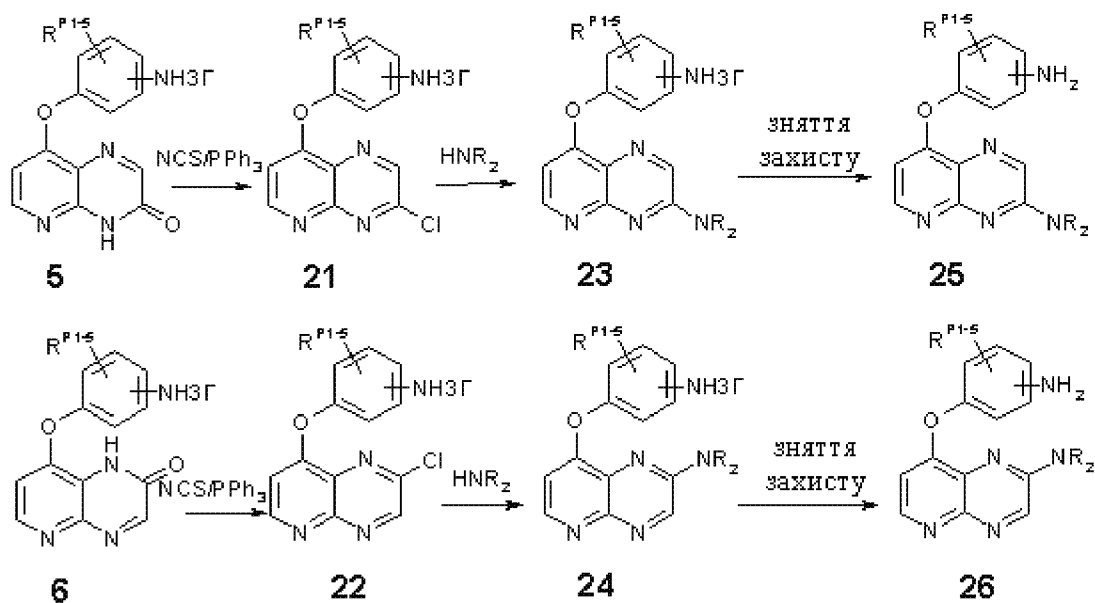
Піридопіразиндіони 20 можна одержати із проміжної сполуки 4 при взаємодії з діетилхлоридом або оксалілхлоридом з наступним зняттям захисту (Схема 5).

Схема 5



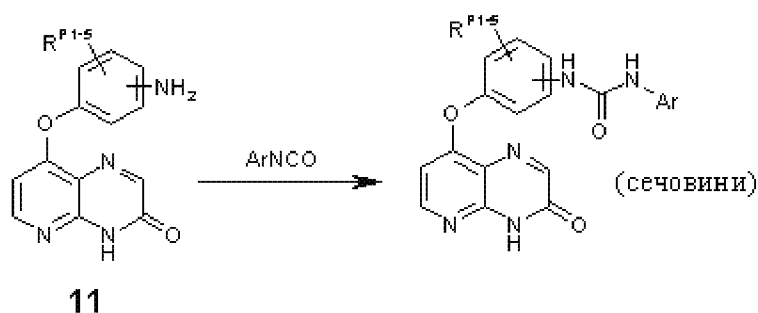
Амінопіридопіразини 25 й 26 можна одержати із проміжних сполук 5 й 6. Карбонільну групу піразинону можна перетворити в хлорпіразинові проміжні сполуки 21 або 22 за допомогою POCl_3 або NCS/PPh_3 , потім в амінопіразини 23 або 24 з використанням аміаку або первинного або вторинного аміну. Зняття захисту забезпечує одержання загальних проміжних сполук 25 або 26 (Схема 6).

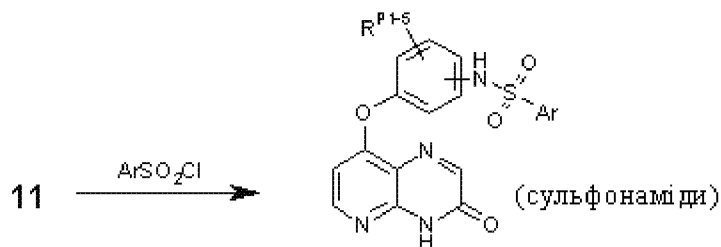
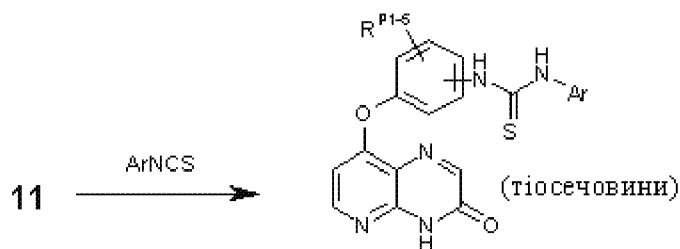
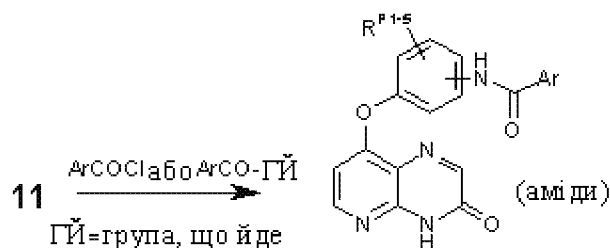
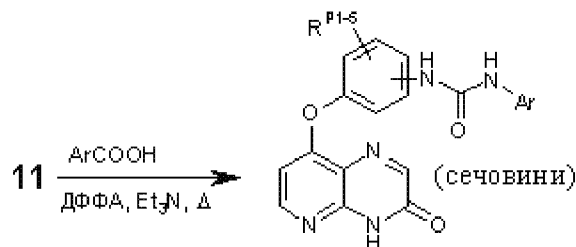
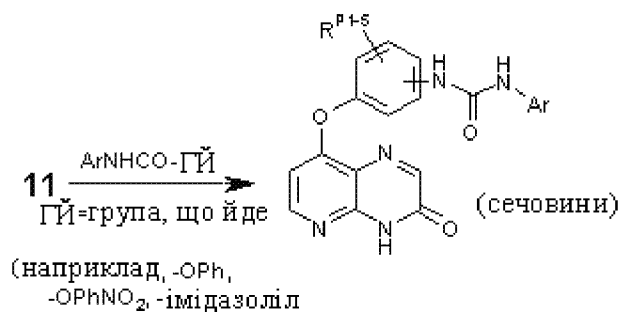
Схема 6



Зазначені загальні проміжні сполуки (11-16, 18, 20, 25, 26) можна потім використовувати для одержання ряду сполук з різними лінкерними групами, L, і різними кінцевими групами, А. Наприклад, ключова проміжна сполука 11 може взаємодіяти з активованими карбоновими кислотами або хлорангітридами з утворенням амідів (NHCO), або з ізоціанатами або активованими карбаматами з утворенням сечовин (NHCONH). Ізоціанати також можна одержати *in situ* при взаємодії карбонової кислоти, наприклад, із ДФФА (дифенілфосфорилазид) і перегрупуванні Курціуса відповідного азиду при нагріванні. Ключова проміжна сполука 11 також може взаємодіяти з ізотіоціанатами з утворенням тіосечовин (NHCSNH) і сульфонілхлоридами з утворенням сульфонамідів (SO_2NH). Приклади зазначених способів проілюстровані на наступній схемі (Схема 7).

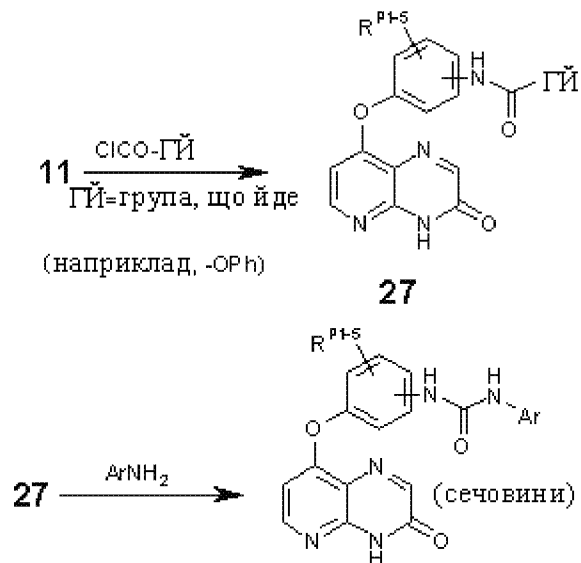
Схема 7





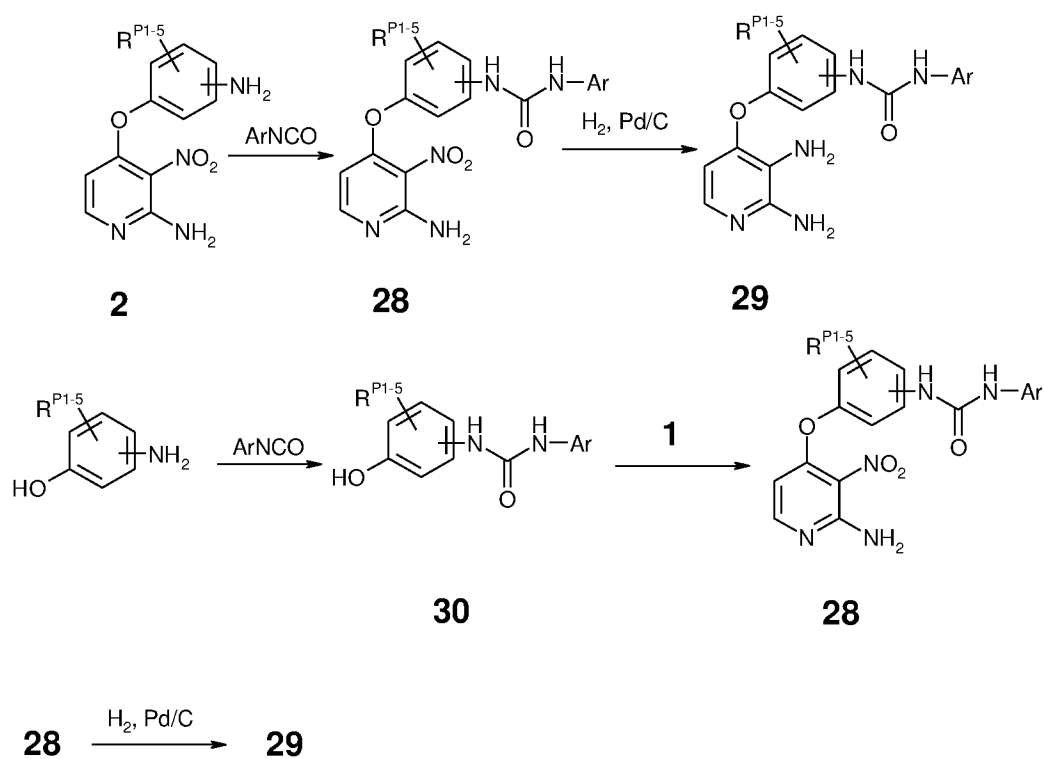
Як варіант, положення, за яким розташована аміногрупа в загальній проміжній сполуці 11, можна активувати, наприклад, шляхом взаємодії з фенолхлорформіатом. Одержаний таким чином активований карбамат можна потім піддати взаємодії з ароматичними амінами з утворенням відповідних сечовин, як проілюстровано на Схемі 8.

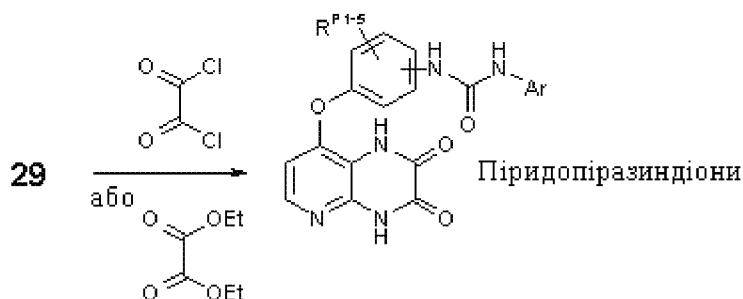
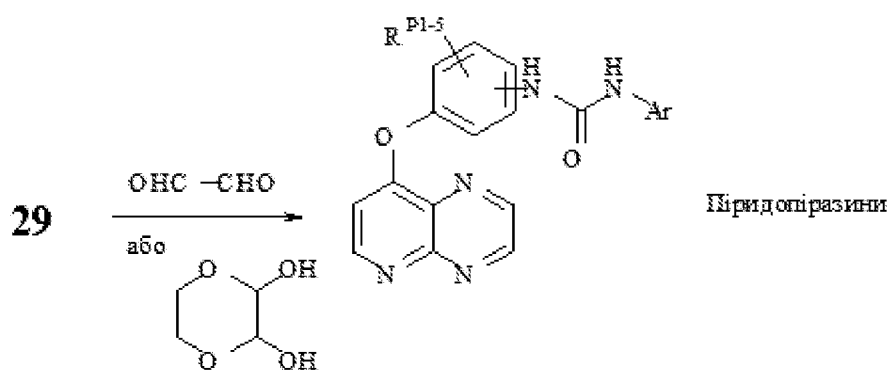
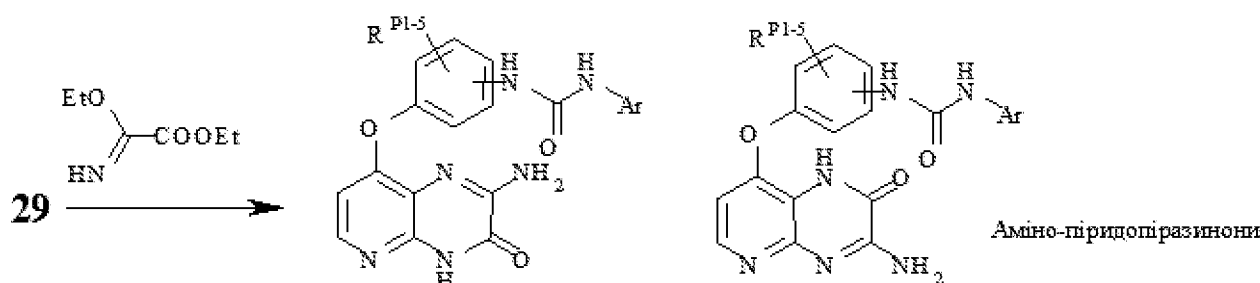
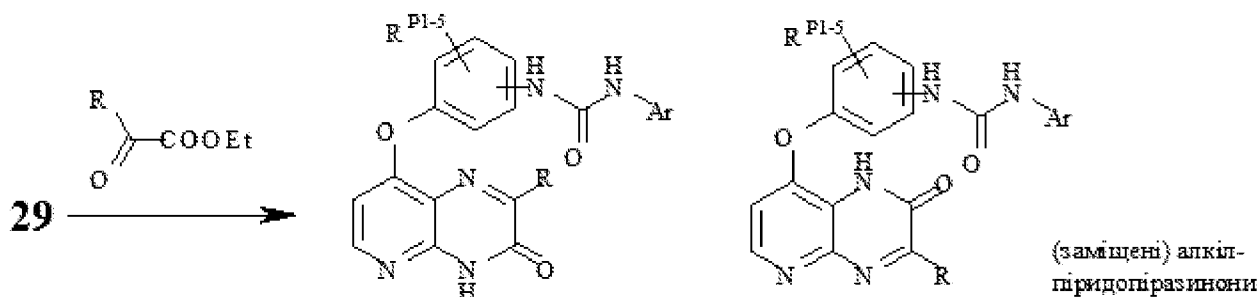
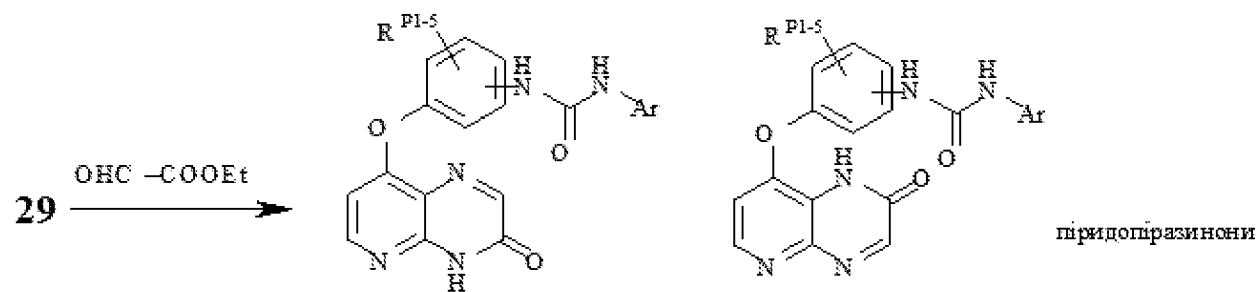
Схема 8



Альтернативною стратегією є проведення реакцій, описаних на Схемах 7 й 8 (утворення сечовини або аміду) з нітро-амінопроміжною сполукою 2 перед циклізацією. Аналогічно, амінофеноли можуть взаємодіяти з ізоціанатами, утворюючи проміжну сполуку 30, яку потім піддають з'єднанню з 1 з утворенням 28. Приклад подібного підходу наведений для сечовинного лінкера на Схемі 9. Подібні способи можна використовувати для сполук з іншими лінкерами.

Схема 9

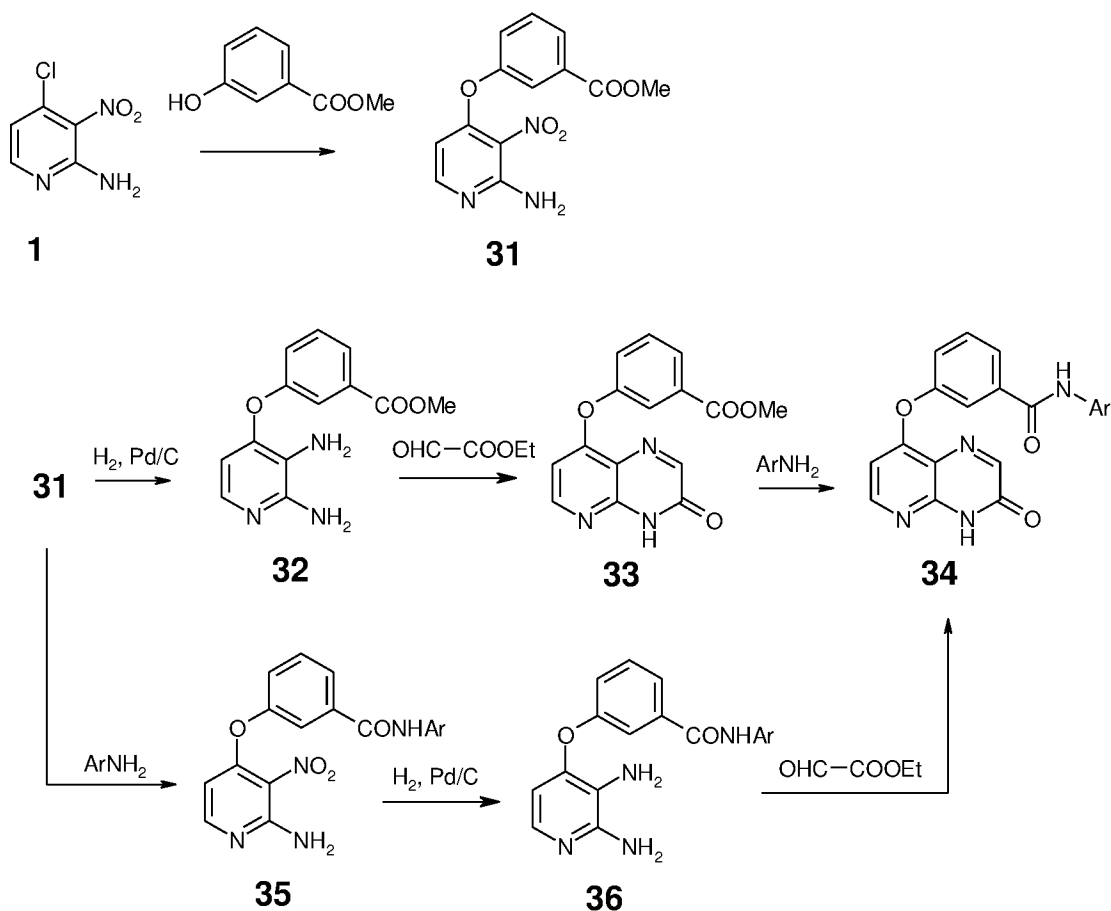




Сполуки зі зворотним амідним лінкером можна одержати при взаємодії вихідної речовини 1 з гідроксилбензойними кислотами. Наприклад, сполука 1 може взаємодіяти з метил-3-гідроксибензоатом, утворюючи проміжну сполуку 31. Зазначену проміжну сполуку можна відновити до проміжної діаміно-сполуки 32 і циклізувати з одержанням однієї зі структур, описаних на Схемах 2, 4-6, а потім провести реакцію з арильним або гетероарильним аміном з одержанням кінцевого продукту.

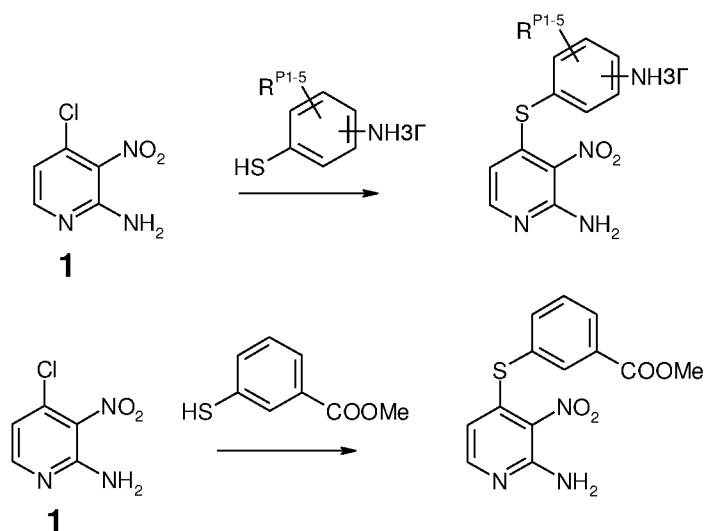
Як приклад показане одержання піридопіразинону 34 через проміжний складний ефір 33. Як варіант, проміжна сполука 31 може взаємодіяти з ариламином з утворенням 35, яку відновлюють до діаміну 36 і піддають циклізації з одержанням того ж продукту 34 (Схема 10).

Схема 10



Сполуки, що містять інші лінкери між шарнірно-зв'язаною біциклічною системою й середнім кільцем, можна одержати при взаємодії вихідної речовини 1, наприклад, з меркаптоанілінами, аміноанілінами або меркаптобензойними складними ефірами, як показано на Схемі 11. Одержані зазначеним способом проміжні сполуки можна потім перетворити в інгібітори, що містять ті ж структури, які описані для сполук із О-лінкером, використовуючи способи, подібні показаним на Схемах 1-10.

Схема 11



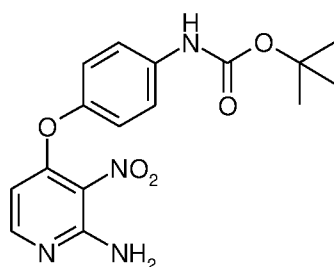
Хімічний синтез

Всі вихідні речовини, реактиви й розчинники для проведення реакцій мали чистоту ч. д. а. (reagent grade) і використовувалися в такому виді, як були куплені. Хроматографічні розчинники мали чистоту, що підходить для ВЕРХ (HPLC grade), і використовувалися без додаткової очистки. Реакції контролювали за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ) з використанням тонкошарових силікагелевих пластин Merck silica gel 60 F-254. Колонкову флеш-хроматографію проводили на силікагелі Merck silica gel 60 (0,015-0,040 мм) або на одноразових силікагелевих колонках Isolute Flash Si I й Si II. Препаративну ТШХ проводили або на пластинах для ТШХ із заздалегідь нанесеним покриттям Macherey-Nagel [809 023] SIL G-25 UV₂₅₄, або на препаративних пластинах для ТШХ із заздалегідь нанесеним покриттям Analtech [2015], 2000 мкм із UV₂₅₄. Аналізи РХ-МС проводили на ВЕРХ-системі Micromass LCT / Water's Alliance 2795 з колонкою Discovery 5 мкм, C18, 50 мм x 4,6 мм внутр. діам. від Supelco при температурі 22 °С з використанням наступних систем розчинників: Розчинник А: метанол; Розчинник В: 0,1 % мурашина кислота у воді, витрата 1 мл/хв. Вихідний градієнт 10 % А / 90 % В від 0 – 0,5 хвилин, потім від 10 % А / 90 % В до 90 % А / 10 % В від 0,5 хвилин до 6,5 хвилин, і продовжуючи при 90 % А / 10 % В до 10 хвилин. З 10 – 10,5 хвилини градієнт змінювали на зворотний до 10 % А / 90 % і залишали зазначені концентрації незмінними протягом 12 хвилин. УФ-детектування здійснювали при довжині хвилі 254 нм, а іонізація являла собою іонізацію електророзпиленням у режимі реєстрації позитивних або негативних іонів. Молекулярну масу сканували в діапазоні 50-1000. Зразки подавали у виді 1 мг/мл розчину в ДМСО або метанолі з ін'єкційним об'ємом 3 мкл при частковому заповненні петлі. Спектри ЯМР реєстрували в ДМСО-d₆ на спектрометрі Bruker Advance 500 МГц.

(I) Сполучення 2-аміно-3-нітро-4-хлорпіридину з фенолятами

Синтез 1

Трет-бутил-4-(2-аміно-3-нітропіридин-4-ілокси)фенілкарбамат

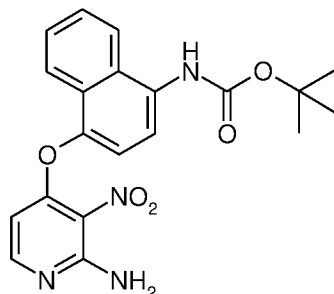


Спосіб А1: Трет-бутил-4-гідроксифенілкарбамат (3,63 г, 17,4 ммоль) розчиняли в сухому ДМФА (150 мл). Додавали трет-бутоксид калію (2,62 г, 23,4 ммоль) і продовжували перемішування протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Додавали 4-хлор-3-нітропіридин-2-амін (3,0 г, 17,3 ммоль) у виді твердої речовини за один прийом, після чого нагрівали реакційну суміш при 85 °С протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли етилацетатом (800 мл) і промивали водою (1 × 800 мл) і розчином солі (2 × 800 мл). Органічний шар висушували над сульфатом магнію й випарювали. Неочищений продукт піддавали хроматографуванню на силікагелі (елюент етилацетат:циклогексан 1:2), одержуючи 4,0 г (вихід 63 %) трет-бутил-4-(2-аміно-3-нітропіридин-4-ілокси)фенілкарбамату.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м. д.), J (Гц): ¹H-ЯМР, δ (м. д.), J (Гц): 1,54 (9H), 6,04 (д, 1H, J=7,4 Гц), 6,15 (уш, 2H), 7,06 (д, 2H, J=8,3 Гц), 7,44 (д, 2H, J=8,3 Гц), 7,96 (д, 1H, J=7,4 Гц). РХ-МС (m/z): 347 (M+H, 100).

Синтез 2

Трет-бутил-4-(2-аміно-3-нітропіридин-4-ілокси)нафталін-1-ілкарбамат



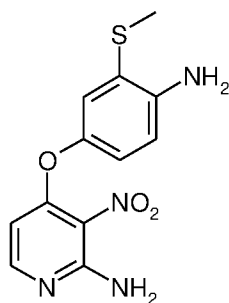
Застосовували Спосіб А1 із трет-бутил-4-гідроксинафталін-1-ілкарбаматом (3,9 г, 15 ммоль), одержуючи трет-бутил-4-(2-аміно-3-нітропіридин-4-ілокси)нафталін-1-ілкарбамат (5,4 г, вихід 90 %) після перекристалізації з дихлорметану.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м. д.), J (Гц): 1,58 (с, 9H), 5,92 (д, 1H, J=5,8 Гц), 6,21 (с, 1H), 7,25 (д, 1H, J=8,3

Гц), 7,56 (т, 1H, J=8,1 Гц), 7,62 (т, 1H, J=8,3 Гц), 7,88 (д, 1H, J=5,8 Гц), 7,93 (с, 1H), 7,95 (д, 1H, J=8,5 Гц), 8,00 (д, 1H, J=8,3 Гц), 7,55 (м, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,88 (д, 1H, J=5,4Гц), 7,95 (д, 1H, 8,4 Гц), 8,00 (м, 1H), 8,02 (м, 1H). ЖХ-МС:m/z397 (M+H, 100).

Синтез 3

4-(4-Аміно-3-(метилтіо)фенокси)-3-нітропіридин-2-амін

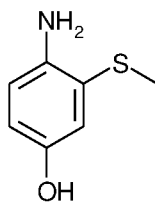


Спосіб А2: До сухого ДМСО (5,5 мл) додавали гідрид натрію (148 мг) і перемішували одержану суміш при КТ протягом 20 хвилин в атмосфері Аг. До одержаної суміші додавали 4-аміно-3-(метилтіо)фенол (573 мг, 3,7 ммоль) і перемішували одержану суміш ще протягом 10 хвилин. Потім додавали 4-хлор-3-нітропіридин-2-амін (3,7 ммоль) і нагрівали одержану суміш при 100 °С при перемішуванні протягом 3 годин. Після охолодження додавали воду й тричі екстрагували одержану суміш EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали спочатку насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, потім водою, висушували над MgSO₄ і випарювали, одержуючи цільову сполуку (657 мг, 61 %) після очистки за допомогою хроматографії на силікагелі (EtOAc-ДХМ, 1:1) у виді червоно-коричневої твердої речовини (R_f 0,56, EtOAc-ДХМ 1:1).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 2,36 (с, 3H, CH₃); 5,18 (с, 2H, NH₂, Ph), 5,92 (д, 1H, H_{Py} J=5,8 Гц), 6,75 (дд, 1H, H_{Ph} J=8,6 Гц й J=2,1 Гц), 6,81 (дд, 1H, H_{Ph} J=8,7 й J=2,6 Гц), 6,98 (д, 1H, H_{Ph} J=2,6 Гц), 7,07 (уш, 2H, NH₂, Py), 7,95 (д, 1H, H_{Py} J=5,7 Гц), ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 15,6, 99,8, 114,7, 119,7, 120,7, 121,4, 121,5, 143,2, 145,1, 152,8, 153,6, 159,9. РХ-МС (m/z): 293 (M+H, 100), к. т. = 5,87 хв.

Синтез 4

4-Аміно-3-(метилтіо)фенол



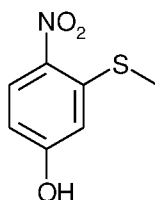
Спосіб С4: Суспензію порошку заліза (220 мг, 4 ммоль) і NH₄Cl (310 мг, 5,8 ммоль) у суміші EtOH/H₂O (4 мл/1,2 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 10 хвилин. Додавали 3-(метилтіо)-4-нітрофенол (185 мг, 1 ммоль) і перемішували одержану суміш протягом 5 годин. Після охолодження до КТ відфільтровували темну суспензію через целіт і промивали MeOH. Після видалення розчинника додавали EtOAc і фільтрували одержану суміш ще раз. Фільтрат промивали послідовно водою й розчином солі, а потім висушували над MgSO₄. Видаленням розчинника у вакуумі одержували цільову сполуку у виді сіро-зеленого порошку (80 мг, вихід 53 %).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 2,29 (с, 3H, H_{Me}), 4,48 (уш, 2H, NH₂), 6,44 (д, 1H, H_{аром}, J=8,5 Гц), 6,54 (д, 1H, H_{аром} J=8,5 Гц), 6,61 (с, 1H, H_{аром}), 8,58 (уш, 1H, OH).

¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 15,9, 114,7, 115,4, 116,5, 120,1, 139,5, 148,7. ГХ-МС (m/z): 155,09.

Синтез 5

3-(Метилтіо)-4-нітрофенол



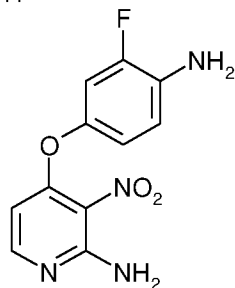
До розчину 3-фтор-4-нітрофенолу (2 г, 12,7 ммоль) у сухому ДМФА (67 мл) додавали порціями 2 еквіваленти тіометоксиду натрію (1,78 г, 25,5 ммоль), після чого додавали 3 еквіваленти карбонату калію (5,27 г, 38,2 ммоль). Одержану суміш перемішували при КТ протягом 23 годин, а потім додавали воду (100 мл). Одержану суміш екстрагували EtOAc, об'єднані органічні шари промивали послідовно водою (60 мл) і розчином солі (60 мл), а потім висушували над MgSO₄. Розчинник випарювали у

вакуумі, одержуючи цільову сполуку (2,12 г, 90 %) у виді жовтого порошку.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 2,44 (с, 3H, H_{Me}), 6,72 (д, 1H, H_{аром}, J=9,0 Гц), 6,79 (с, 1H, H_{аром}), 8,19 (д, 1H, H_{аром}, J=9,1 Гц), 11,20 (уш, 1H, OH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 15,2, 111,3, 112,0, 128,7, 136,7, 142,0, 162,9.

Синтез 6

4-(4-Аміно-3-фторфенокси)-3-нітропіридин-2-амін

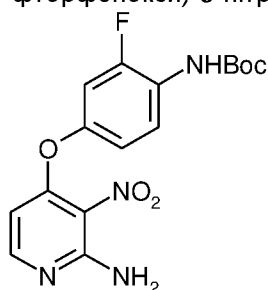


Застосовували Спосіб А2 з 4-аміно-3-фторфенолом (1,00 г, 7,9 ммоль), одержуючи 1,8 г (вихід 86 %) 4-(4-аміно-3-фторфенокси)-3-нітропіридин-2-аміну у виді темної твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 5,17 (уш, 2H), 5,94 (д, 1H, J=5,7 Гц), 6,75-6,84 (м, 2H), 6,97 (д, 1H, J=11,7 Гц) 7,09 (уш, 1H), 7,96 (д, 1H, J=5,7 Гц). РХ-МС (m/z): 235 (M+H, 100).

Синтез 7

4-(4-N-(Трет-бутоксикарбоніл)аміно-3-фторфенокси)-3-нітро-2-амінопіридин

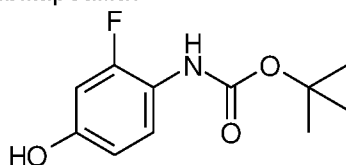


Застосовували Спосіб А1 з 4-N-Вос-аміно-3-фторфенолом (1,2 г, 5,4 ммоль), одержуючи цільову сполуку у виді склоподібної жовтої твердої речовини (1,9 г, 96 %).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,46 (с, 9H, трет-Бу), 6,08 (д, 1H, J=5,5, H_{Py}), 7,01 (м, 1H, H_{аром}), 7,18 (уш із, 2H, NH₂), 7,22 (м, 1H, H_{аром}), 7,67 (м, 1H, H_{аром}), 8,04 (д, 1H, J=5,5, H_{Py}), 9,03 (с, 1H, NH_{Вос}); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 28,0, 79,5, 100,7, 108,8 (д, J_{FC}=23,1), 116,2 (д, J_{FC}=3,1), 121,7, 124,3 (д, J_{FC}=12,2), 125,4, 149,4 (д, J_{FC}=10,1), 153,0, 153,3, 153,9, 154,1 (д, J_{FC}=249), 158,6; ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.): -120,7; РХ-МС (m/z): 365,0 (M+H, 100).

Синтез 8

Трет-бутил-2-фтор-4-гідроксифенілкарбамат



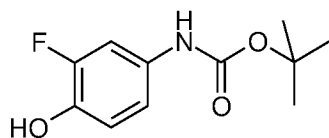
Спосіб В: 4-Аміно-3-фторфенол (10,61 г, 83,5 ммоль) додавали до розплавленої суміші Вос₂O (18,29 г, 83,8 ммоль) та InCl₃ (188 мг, 0,85 ммоль) при 35 °С. Одержану чорну суміш перемішували при 35 °С протягом 2 год., за зазначений час суміш перетворювалася в густу чорну олію. Потім суміш розбавляли EtOAc (200 мл) і H₂O (200 мл) і продовжували перемішування протягом 10 хв. Розділяли шари, промивали органічний шар H₂O (3 × 200 мл), висушували (MgSO₄), фільтрували й упарювали досуха. Одержану чорну олію розчиняли в CH₂Cl₂ (50 мл) і пропускали через колонку з силікагелем. Елюювання 5→7 % EtOAc в CH₂Cl₂ давало цільову сполуку у виді ясно-жовтої кристалічної твердої речовини.

Вихід: 16,7 г (90 %)

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,46 (с, 9H, трет-Бу), 6,08 (д, 1H, J=5,5, H_{Py}), 7,01 (м, 1H, H_{аром}), 7,18 (уш із, 2H, NH₂), 7,22 (м, 1H, H_{аром}), 7,67 (м, 1H, H_{аром}), 8,04 (д, 1H, J=5,5, H_{Py}), 9,03 (с, 1H, NH_{Вос}); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 28,0, 78,6, 102,7 (д, J_{FC}=22,2), 110,8 (д, J_{FC}=2,7), 117,1 (д, J_{FC}=12,6), 127,2, 153,7, 155,5 (д, J_{FC}=11,3), 156,1 (д, J_{FC}=246); ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.): -121,6; РХ-МС (m/z): 172,0 (M+H, 100).

Синтез 9

Трет-бутил-4-гідрокси-3-фторфенілкарбамат

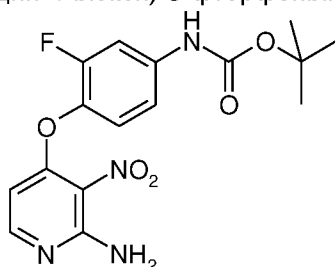


Застосовували Спосіб В з 4-аміно-2-фторфенолом (1,6 г, 12,7 ммоль), одержуючи цільову сполуку (1,26 г, 44 %) через 1 годину, і очищали за допомогою Biotage (EtOAc-ДХМ: 1-1), одержуючи білдо-рожевий порошок (R_f 0,86, EtOAc-ДХМ, 1-1).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,46 (с, 9H, трет-Bu); 6,82 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=9,2$ Гц), 6,99 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=8,1$ Гц), 7,29 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=13,5$ Гц), 9,18 (с, 1H, OH), 9,36 (с, 1H, $NH_{\text{карбамат}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 28,9, 79,9, 107,9, 115,4, 118,5, 132,6, 140,3, 150,4, 152,3. ^{19}F -ЯМР (δ , м. д., ДМСО- d_6): -134,62.

Синтез 10

Трет-бутил-4-(2-аміно-3-нітропіридин-4-ілокси)-3-фторфенілкарбамат

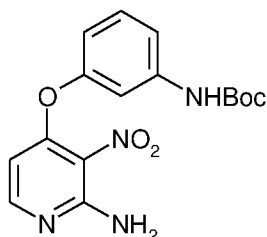


Застосовували Спосіб А1 із трет-бутил-4-гідрокси-3-фторфенілкарбаматом (1,26 г, 5,5 ммоль), одержуючи через 1 годину перемішування цільову сполуку (1,99 г, 99 %) у виді жовтого порошку.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,52 (с, 9H, трет-Bu); 5,98 (д, 1H, H_{py} , $J=5,7$ Гц), 7,21 (с, 2H, NH_2), 7,32 (м, 2H, $N_{\text{аром}}$), 7,63 (м, 1H, $N_{\text{аром}}$), 8,02 (д, 1H, H_{py} , $J=5,4$ Гц), 9,74 (с, 1H, $NH_{\text{карбамат}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 28,0, 79,7, 99,0, 106,3, 114,6, 121,0, 123,5, 133,7, 139,0, 152,6, 153,2, 153,7, 154,0, 158,7. ^{19}F -ЯМР (δ , м. д., ДМСО- d_6): -128,76. PX-MS (m/z): 365 ($M+H$, 100), к. т. = 2,58 хв.

Синтез 11

4-(3-N-(Трет-бутоксикарбоніл)амінофенокси)-3-нітро-2-амінопіридин

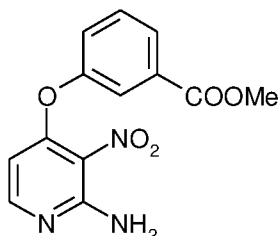


Застосовували Спосіб А1 з 3-N-Вос-амінофенолом (1,2 г, 5,4 ммоль), одержуючи цільову сполуку у виді склоподібної жовтої твердої речовини (1,7 г, 90 %).

^1H -ЯМР (ДМСО), δ (м. д.), J (Гц): 1,46 (с, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 5,36 (с, 2H, NH_2), 6,00 (д, 1H, H_{py} , $J=5,7$), 6,77 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=6,9$), 7,32-7,36 (м, 2H, $N_{\text{аром}}$), 8,01 (д, 1H, H_{py}), 9,56 (с, 1H, NH); PX-MS (m/z): 346,1 ($M+H$, 100), к. т. = 7,10 хв.

Синтез 12

Метилловий ефір 3-(2-аміно-3-нітропіридин-4-ілокси)бензойної кислоти

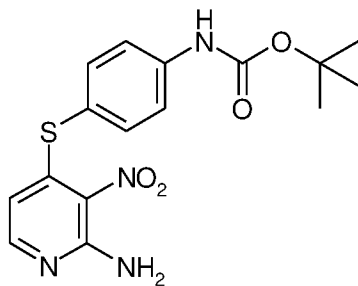


Застосовували Спосіб А1 з метиловим ефіром 3-гідроксибензойної кислоти (800 мг, 4,7 ммоль), одержуючи цільову сполуку (760 мг, вихід 53 %).

^1H -ЯМР (ДМСО), δ (м. д.), J (Гц): 3,86 (с, 3H, Me), 6,04 (д, 1H, H_{py} , $J=6,0$ Гц), 7,23 (с, 2H, NH_2), 7,52 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=8,0$ Гц), 7,63-7,66 (м, 1H, $N_{\text{аром}}$), 7,88 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=8,0$ Гц), 8,04 (д, 1H, H_{py}); PX-MS (m/z): 290 ($M+H$, 100).

Синтез 13

Трет-бутил-4-(2-аміно-3-нітропіридин-4-ілтїо)фенілкарбамат



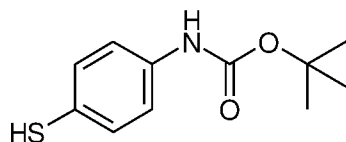
Спосіб А3: Сухий ДМСО (15 мл) додавали до NaH (1,24 г у виді 60 % дисперсії в мінеральній олії, 25,7 ммоль) у круглодонній колбі в атмосфері Ar. Через 5 хв додавали твердий трет-бутил 4-меркаптофенілкарбамат (6,98 г, 31,0 ммоль) трьома порціями, що призводило до утворення жовтого розчину з виділенням газу. Через 15 хвилин перемішування при КТ додавали за один прийом 4-хлор-3-нітропіридин-2-амін (5,38 г, 31,0 ммоль). Одержаний жовто-коричневий розчин перемішували протягом 30 хв і додавали послідовно EtOAc (150 мл) і H₂O (400 мл). Екстрагували водний шар EtOAc (3 × 100 мл), промивали об'єднані органічні шари один раз насиченим розчином NaHCO₃ (150 мл), висушували (MgSO₄), фільтрували й упарювали досуха, одержуючи цільову сполуку у виді яскраво-жовтої твердої речовини.

Вихід: 11,2 г (кількісний)

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,49 (с, 9H, трет-Бу), 5,83 (д, J=5,4, 1H, H_{Py}), 7,47 (д, J=8,7, 2H, H_{аром}), 7,64 (д, J=8,7, 2H, H_{аром}), 7,87-7,89 (м, 3H), 9,69 (с, 1H, NH_{Вос}); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 28,0, 79,6, 110,3, 119,4, 121,5, 124,8, 136,4, 141,4, 152,3, 152,5, 153,6, 156,2; РХ-МС: 364,0 (M+H, 100); МСВР: m/z обчисл. для C₁₆H₁₉N₄O₄S [M+H⁺]: 363,11215; знайдено: 363,11261.

Синтез 14

Трет-бутил-4-меркаптофенілкарбамат



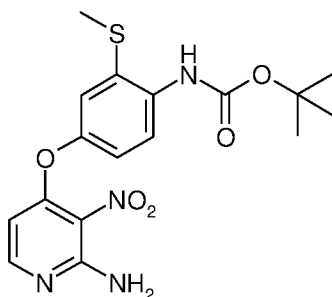
Застосовували Спосіб В з 4-амінобензотіолом (8,08 г, 64,5 ммоль), одержуючи цільову сполуку. Вихід: 14,5 г (100 %).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,46 (с, 9H, трет-Бу), 5,08 (с, 1H, SH), 7,17 (д, J=8,7, 2H, H_{аром}), 7,34 (д, J=8,7, 2H, H_{аром}), 9,27 (с, 1H, NH_{Вос}); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 28,1, 79,0, 118,9, 123,4, 129,6, 130,7, 137,2, 140,0, 152,7.

(II) Захист аміну групою Вос

Синтез 15

4-(4-N-(Трет-бутоксикарбоніл)аміно-3-тіометилфенокси)-3-нітро-2-амінопіридин



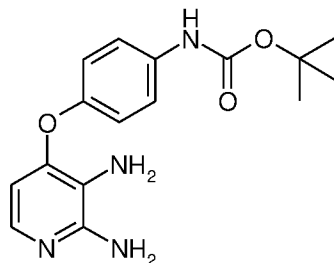
Застосовували Спосіб В з 4-(4-аміно-3-(метилтіо)фенокси)-3-нітропіридин-2-аміном (2 г, 6,8 ммоль). Після очистки за допомогою хроматографії на силікагелі (EtOAc-ДХМ 1-1, потім EtOAc-МеОН: 95-5) одержували цільову сполуку (2,42 г, 90 %) у виді порошку (R_f 0,33, EtOAc-МеОН, 95:5).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,46 (с, 9H, трет-Бу); 2,81 (с, 3H, CH₃); 6,07 (д, 1H, H_{Py} J=5,6 Гц), 7,19 (м, 1H, H_{аром}), 7,35 (м, 1H, H_{аром}), 7,53 (д, 1H, H_{аром}, J=2,8 Гц), 7,55 (д, 1H, H_{аром}, J=8,7 Гц), 8,01 (м, 1H, H_{аром}), 8,05 (д, 1H, H_{Py} J=5,6 Гц), 9,32 (с, 1H, NH_{карбамат}). ¹³C-+ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 14,8, 27,9, 78,8, 103,6, 115,9, 117,3, 121,7, 124,6, 127,5, 132,1, 137,1, 146,0, 148,5, 151,7, 153,4. РХ-МС (m/z): 393 (M+H, 100), к. т. = 7,64 хв.

(III) Відновлення нітрогрупи в ході одержання загальних проміжних сполук (відповідно до Схеми 1)

Синтез 16

Трет-бутил-4-(2,3-діамінопіридин-4-ілокси)фенілкарбамат



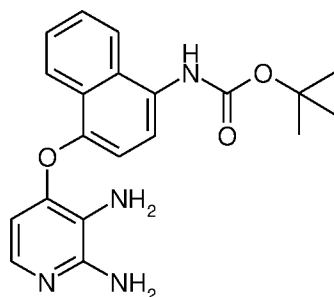
Спосіб С1: 1,56 г (4,5 ммоль) трет-бутил-4-(2-аміно-3-нітропіридин-4-ілокси)фенілкарбамату розчиняли в 300 мл суміші 1:1 етанол:етилацетат. Одержаний розчин змішували з H_2 , пропущеним через картридж, що містить Pd/C, в апараті H-cube, потім випарювали, одержуючи 1,26 г (вихід 88 %) трет-бутил-4-(2,3-діамінопіридин-4-ілокси)фенілкарбамату у виді білої піноподібної твердої речовини.

1H -ЯМР ($CDCl_3$), δ (м. д.), J (Гц): 1,54 (9H, с), 2,90 (4H, уш), 6,60 (1H, уш), 6,17 (д, 1H, J=5,7 Гц), 7,01 (2H, д, J=8,9 Гц), 7,38 (д, 2H, J=8,9 Гц), 7,52 (д, 1H, J=5,8 Гц).

PX-МС (m/z): 317 (M+H, 100).

Синтез 17

Трет-бутил-4-(2,3-діамінопіридин-4-ілокси)нафталін-1-ілкарбамат

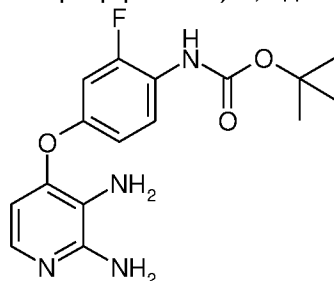


Застосовували Спосіб С1 із трет-бутил-4-(2-аміно-3-нітропіридин-4-ілокси)нафталін-1-ілкарбаматом (3,0 г, 7,6 ммоль) із сумішшю розчинників MeOH:ТГФ 1:1, одержуючи цільову сполуку з кількісним виходом (2,4 г).

1H -ЯМР ($CDCl_3$), δ (м. д.), J (Гц): 1,56 (с, 9H), 6,03 (д, 1H, J=6,0 Гц), 7,04 (с, 1H), 7,07 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,33 (д, 1H, J=6,0 Гц), 7,50 (т, 1H, J=7,4 Гц), 7,57 (т, 1H, J=8,2 Гц), 7,77 (уш, 1H), 7,95 (д, 1H, J=8,2 Гц), 7,98 (д, 1H, J=8,2 Гц), PX-МС (m/z): 367 (M+H, 100).

Синтез 18

4-(4-N-(Трет-бутоксикарбоніл)аміно-3-фторфенокси)-2,3-діамінопіридин

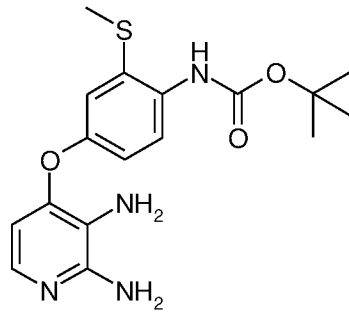


Спосіб С2: Pd/C (1,09 г) додавали до жовтого розчину 4-(4-N-(трет-бутоксикарбоніл)аміно-3-фторфенокси)-3-нітро-2-амінопіридину (6,20 г, 17,0 ммоль) в EtOAc/EtOH (90/150 мл), перемішували одержану чорну суміш в атмосфері водню протягом 5 год. і фільтрували через целіт. Темно-коричневий фільтрат упарювали досуха, розчиняли в CH_2Cl_2 (20 мл) і пропускали через силікагелеву колонку. Продукт елюювали EtOAc, збирали фракції, що містять цільову сполуку, і упарювали досуха. Одержану жовтогарячу олію розчиняли в CH_2Cl_2 і додавали рівну кількість гексану. Одержаний розчин упарювали досуха, одержуючи жовтогарячу піну. Вихід: 4,30 г (76 %).

1H -ЯМР ($DMCO-d_6$), δ (м. д.), J (Гц): $\delta=8,82$ (уш с, 1H, NH_{Boc}), 7,47 (т, J=8,5 Гц, 1H, $H_{аром}$), 7,28 (д, 1H, J=5,5 Гц, H_{py}), 6,87 (м, 1H, $H_{аром}$), 6,76 (м, 1H, $H_{аром}$), 6,09 (д, 1H, J=5,5 Гц, H_{py}), 5,61 (с, 2H, NH_2), 4,47 (с, 2H, NH_2), 1,45 м. д. (с, 9H, трет-Бу); ^{19}F ЯМР (470 МГц, $DMCO-d_6$): $\delta=-120,7$ м. д.; PX-МС (m/z): 335,3 (M+H, 100), к. т. = 2,69 хв.

Синтез 19

Трет-бутил-4-(2,3-діамінопіридин-4-ілокси)-2-(метилтіо)фенілкарбамат



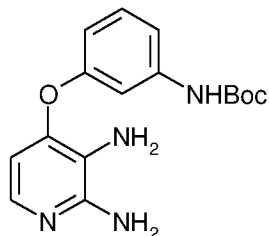
Застосовували Спосіб С4 з 4-(4-N-(трет-бутоксикарбоніл)аміно-3-тіометилфенокси)-3-нітро-2-амінопіридином (12,5 г, 31,8 ммоль), одержуючи цільову сполуку (2,07 г, 18 %) після очистки за допомогою хроматографії на силікагелі (EtOAc, потім EtOAc-MeOH: 95-5) у виді порошку (R_f 0,33, EtOAc-MeOH, 95:5).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,44 (с, 9H, трет-Bu); 2,39 (с, 3H, CH_3); 5,56 (уш, 2H, NH_2); 6,29 (д, 1H, H_{Py} J=6,9 Гц), 6,87 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$ J=8,6 Гц, J=2,7 Гц), 7,06 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$ J=2,7 Гц), 7,31 (м, 2H, H_{Py} J=6,8 Гц + $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,56 (уш, 2H, NH_2 , Py), 8,44 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{карбамат}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 14,8, 27,9, 78,8, 103,6, 115,9, 117,3, 121,7, 124,6, 127,5, 132,1, 137,1, 146,0, 148,5, 151,7, 153,4.

РХ-МС (m/z): 362 (M+H, 100), к. т. = 3,04 хв.

Синтез 20

4-(3-N-(Трет-бутоксикарбоніл)амінофенокси)-2,3-діамінопіридин

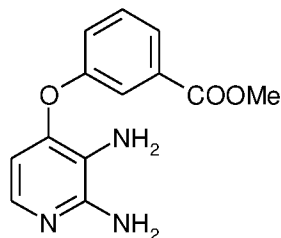


Застосовували Спосіб С2 з 4-(3-N-(трет-бутоксикарбоніл)амінофенкси)-2-аміно-3-нітропіридином (2,5 г, 7,2 ммоль), одержуючи цільову сполуку у виді коричневої склоподібної твердої речовини (2,17 г, 95 %).

^1H -ЯМР (ДМСО), δ (м. д.), J (Гц): 1,45 (с, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 4,39 (с, 2H, 5- NH_2), 5,36 (с, 2H, 6- NH_2), 6,02 (д, 1H, H_{Py} J=5,6), 6,58 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$ J=7,9), 7,19-7,21 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,25 (д, 1H, H_{Py}), 9,41 (с, 1H, NH); РХ-МС (m/z): 316,1 (M+H, 100), к. т. = 4,03 хв.

Синтез 21

Метильовий ефір 3-(2,3-діамінопіридин-4-ілокси)бензойної кислоти

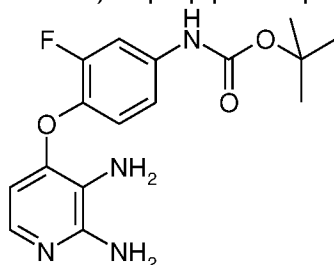


Застосовували Спосіб С2 з метильовим ефіром 3-(2-аміно-3-нітропіридин-4-ілокси)бензойної кислоти (760 мг, 2,6 ммоль), одержуючи цільову сполуку (680 мг, 100 %).

^1H -ЯМР (ДМСО), δ (м. д.), J (Гц): 3,83 (с, 3H, Me), 4,54 (с, 2H, NH_2), 5,68 (с, 2H, NH_2), 6,12 (д, 1H, H_{Py} , J=6,0 Гц), 7,27-7,32 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,43 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$ J=1,5 Гц), 7,52 (т, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$ J=8,0 Гц), 7,69 (д, 1H, H_{Py}); РХ-МС (m/z): 260 (M+H, 100).

Синтез 22

Трет-бутил-4-(2,3-діамінопіридин-4-ілокси)-3-фторфенілкарбамат

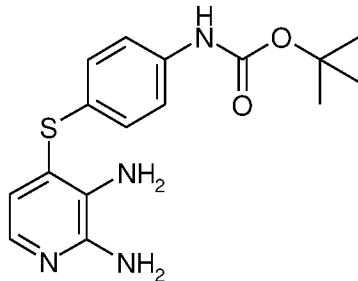


Застосовували Спосіб С2 з трет-бутил 4-(2-аміно-3-нітропіридин-4-ілокси)-3-фторфенілкарбаматом (2,15 г, 5,9 ммоль), одержуючи цільову сполуку (1,75 г, 89 %) у виді коричневої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,52 (с, 9H, трет-Bu); 4,51 (уш, 2H, NH₂), 5,59 (с, 2H, NH₂), 5,88 (д, 1H, H_{Py}, 5, J=4,8 Гц), 7,11 (т, 1H, J=8,8 Гц), 7,22-7,27 (м, 2H, H_{аром}), 7,56 (дд, 1H, H_{аром}, J=12,2 Гц J=1,6 Гц), 9,61 (с, 1H, NH_{карбамат}). ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 29,1, 80,6, 102,2, 107,6, 115,4, 119,2, 123,6, 136,6, 137,3, 138,2, 149,2, 150,9, 153,7, 155,1. ¹⁹F-ЯМР (δ, м. д., ДМСО-d₆): -129,68. РХ-МС (m/z): 335 (M+H, 100), к. т. = 2,00 хв.

Синтез 23

Трет-бутил-4-(2,3-діамінопіридин-4-ілтіо)фенілкарбамат



Спосіб С3: Трет-бутил-4-(2-аміно-3-нітропіридин-4-ілтіо)фенілкарбамат (470 мг, 1,30 ммоль) розчиняли в суміші EtOAc й EtOH (80 мл/40 мл) і додавали нікель Ренея (ложку). Одержану суспензію перемішували в атмосфері Н₂ протягом 90 хв. і фільтрували через пластину целиту. Безбарвний фільтрат упарювали досуха, одержуючи цільову сполуку у виді безбарвної олії. Вихід: 430 мг (кількісний).

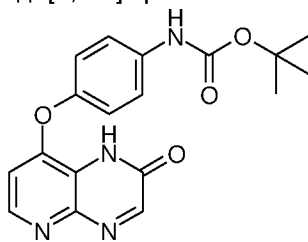
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,46 (с, 9H, трет-Bu), 4,78 (уш с, 2H, NH₂), 5,61 (уш с, 2H, NH₂), 6,22 (д, J=5,3, 1H, H_{Py}), 7,19-7,22 (м, 3H), 7,44 (д, J=8,7, 2H, H_{аром}), 9,43 (с, 1H, NH_{Вос}); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 28,1, 79,2, 115,3, 119,0, 122,8, 125,1, 128,8, 131,7, 134,9, 139,1, 148,4, 152,5; РХ-МС (m/z): 333,2 (M+H, 100), к. т. = 3,06; МСВР (3,98 хв.): m/z обчисл. для C₁₆H₂₁N₄O₂S [M+H⁺]: 333,13797; знайдено: 333,13812.

(IV). Циклізація в ході одержання загальних проміжних сполук

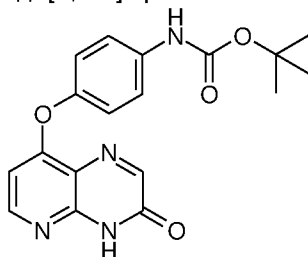
1. Циклізація з утворенням піридопіразин-3-ону й піридопіразин-2-ону

Синтез 24

Трет-бутил-4-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-б]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат



Трет-бутил-4-(3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-б]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат



Спосіб D1: Трет-бутил-4-(2,3-діамінопіридин-4-ілокси)фенілкарбамат (0,86 г, 2,71 ммоль) розчиняли в 15 мл сухого етанолу; додавали 0,8 мл (4 ммоль) 50 % розчину етилглюксалату в толуолі й перемішували одержаний розчин протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Розчинник частково випарювали, осаджували трет-бутил-4-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-б]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат (0,430 г, вихід 45 %) шляхом додавання ацетону (10 мл) і відфільтровували.

Трет-бутил-4-(3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-б]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат (0,200 г, вихід 21 %) виділяли за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюент дихлорметан:етилацетат 1:1 R_f=0,3.

Трет-бутил-4-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-б]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат:

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,49 (с, 9H), 6,76 (д, 1H, J=5,4 Гц), 7,15 (д, 2H, J=9,0 Гц), 7,57 (д, 2H, J=9,0 Гц), 8,32 (д, 1H, J=5,0 Гц), 8,40 (с, 1H), 9,44 (уш, 1H), 12,54 (уш, 1H). РХ-МС (m/z): 367 (M+H,

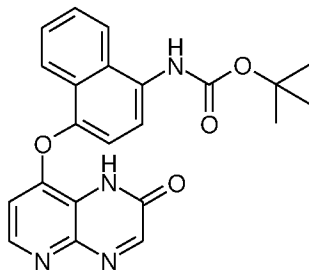
100).

Трет-бутил-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат:

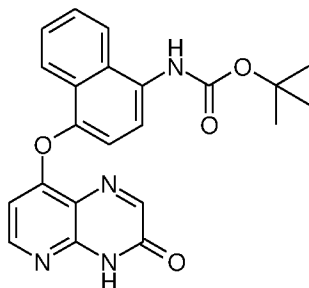
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (м. д.), J (Гц): 1,54 (с, 9H), 6,55 (д, 1H, $J=5,5$ Гц), 6,67 (уш, 1H), 7,14 (д, 2H, $J=8,5$ Гц), 7,49 (д, 2H, $J=8,5$ Гц), 8,36 (с, 1H), 8,46 (д, 1H, $J=5,5$ Гц), 12,88 (уш, 1H). PX-MS (m/z): 367 ($M+H$, 100).

Синтез 25

Трет-бутил-4-(2-оксо-1,2-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)нафталін-1-ілкарбамат



Трет-бутил-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)нафталін-1-ілкарбамат



Застосовували Спосіб D1 із трет-бутил-4-(2,3-діамінопіридин-4-ілокси)нафталін-1-ілкарбаматом (3,1 г) одержуючи цільові сполуки трет-бутил-4-(2-оксо-1,2-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)нафталін-1-ілкарбамат (1,45 г, вихід 42 %) і трет-бутил-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)нафталін-1-ілкарбамат (0,24 г, вихід 9 %).

Трет-бутил-4-(2-оксо-1,2-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)нафталін-1-ілкарбамат:

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$), δ (м. д.), J (Гц): 1,51 (с, 9H), 6,63 (д, 1H, 5,6 Гц), 7,41 (д, 1H, $J=8,3$ Гц), 7,56 (м, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,64 (д, 1H, $J=8,3$ Гц), 7,90 (д, 1H, 7,7 Гц), 8,14 (д, 1H, 7,7 Гц), 8,25 (д, 1H, $J=5,6$ Гц), 8,45 (с, 1H), 9,39 (уш, 1H), 12,86 (уш, 1H).

PX-MS (m/z): 405($M+H$, 100).

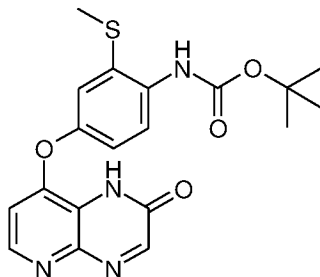
Трет-бутил 4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)нафталін-1-ілкарбамат:

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$), δ (м. д.), J (Гц): 1,52 (с, 9H), 6,38 (д, 1H, 5,7 Гц), 6,64 (д, 1H, $J=8,2$ Гц), 7,37 (д, 1H, $J=6,6$ Гц), 7,51-7,64 (м, 2H), 7,83 (д, 1H, $J=8,2$ Гц), 8, 14 (д, 1H, 6,6 Гц), 8,25 (с, 1H), 8,27 (д, 1H, $J=5,7$ Гц), 9,38 (уш, 1H), 13,00 (уш, 1H).

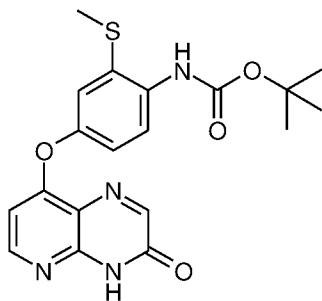
PX-MS (m/z): 405($M+H$, 60), 349 (100).

Синтез 26

Трет-бутил-2-(метилтіо)-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси) фенілкарбамат



Трет-бутил-2-(метилтіо)-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат



Застосовували Спосіб D1 із трет-бутил-4-(2,3-діамінопіридин-4-ілокси)-2-(метилтіо)фенілкарбаматом (780 мг, 2,15 ммоль), одержуючи трет-бутил-2-(метилтіо)-4-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат (134 мг, вихід 15 %) і трет-бутил-2-(метилтіо)-4-(3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат (427 мг, вихід 50 %).

Трет-бутил-2-(метилтіо)-4-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси) фенілкарбамат:

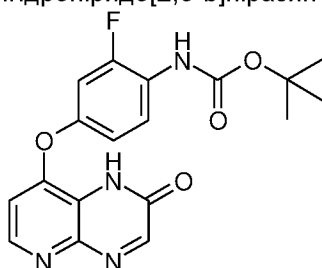
^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,46 (с, 9H, трет-Бу); 2,40 (с, 3H, CH_3); 6,87 (д, 1H, H_{Py} $J=5,3$ Гц), 7,01 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,6$ Гц, $J=2,6$ Гц), 7,18 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=2,6$ Гц), 7,37 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,6$ Гц), 8,36 (д, 1H, H_{Py} $J=5,3$ Гц), 8,42 (с, 1H, NH або CH), 8,46 (с, 1H, NH або CH), 12,57 (с, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 14,9, 27,9, 78,9, 110,1, 116,8, 118,0, 127,4, 132,6, 137,0, 151,3, 153,4. РХ-МС (m/z): 433 (M+H+MeOH, 100), к. т. = 4,42 хв.

Трет-бутил-2-(метилтіо)-4-(3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат:

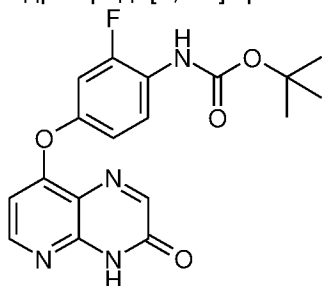
^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,45 (с, 9H, трет-Бу); 2,40 (с, 3H, CH_3); 6,59 (д, 1H, H_{Py} $J=5,6$ Гц), 6,98 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,6$ Гц, $J=2,6$ Гц), 7,16 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=2,6$ Гц), 7,36 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,6$ Гц), 8,17 (с, 1H, NH або CH), 8,36 (д, 1H, H_{Py} , $J=5,6$ Гц), 8,44 (с, 1H, NH або CH), 12,89 (с, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 14,8, 27,9, 78,9, 106,2, 116,7, 117,8, 118,2, 127,5, 132,5, 137,2, 145,4, 150,9, 151,5, 152,0, 153,4, 156,3, 160,5. РХ-МС (m/z): 401 (M+H, 100), к. т. = 4,65 хв.

Синтез 27

Трет-бутил-2-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат



Трет-бутил-2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат



Застосовували Спосіб D1 із трет-бутил-4-(2,3-діамінопіридин-4-ілокси)-2-фторфенілкарбаматом (3,50 г, 10,5 ммоль), одержуючи трет-бутил-2-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат (2,71 г, 69 %) і трет-бутил-2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат (0,96 г, 25 %).

Трет-бутил-2-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат:

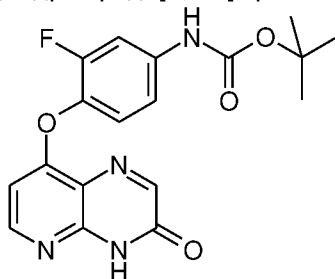
^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): $\delta=12,58$ (уш с, 1H, NHAr), 9,03 (уш с, 1H, NH $_{\text{Вос}}$), 8,41 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,37 (д, $J=5,5$ Гц, 1H, H_{Py}), 7,66 (vt, $J=8,5$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,24 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,06 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 6,94 (д, $J=5,5$ Гц, 1H, H_{Py}), 1,47 м. д. (с, 9H, трет-Бу); ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=155,8$ (уш), 154,6, 154,5 (д, $J_{\text{FC}}=248$ Гц), 153,1, 151,8 (уш), 150,2 (д, $J_{\text{FC}}=10$ Гц), 145,4, 144,3 (уш), 125,7, 124,0 (д, $J_{\text{FC}}=12$ Гц), 119,9 (уш), 116,1 (д, $J_{\text{FC}}=3$ Гц), 110,7, 108,7 (д, $J_{\text{FC}}=23$ Гц), 79,4, 28,0 м. д.; ^{19}F ЯМР (470 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=-119,9$ м. д.; РХ-МС (m/z): 373,4 (M+H, 100), к. т. = 4,20 хв.; МСВР (5,15 хв): m/z обчисл. для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_4\text{O}_4$ [M+H $^+$]: 373,13066; знайдено: 373,13099.

Трет-бутил-2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат:

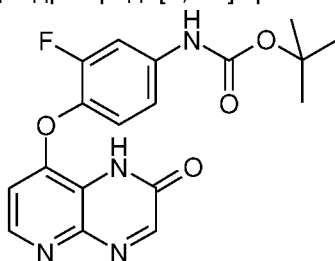
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): δ=12,90 (уш с, 1H, NHAr), 9,01 (уш с, 1H, NHBoc), 8,38 (д, J=5,5 Гц, 1H, H_{Py}), 8,17 (с, 1H, H_{аром}), 7,66 (vt, J=8,5 Гц, 1H, H_{аром}), 7,22 (д, 1H, H_{аром}), 7,01 (д, 1H, H_{аром}), 6,67 (д, J=5,5 Гц, 1H, H_{Py}), 1,47 м. д. (с, 9H, трет-Bu); ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆): δ=160,2, 156,4, 154,6 (д, J_{FC}=249 Гц), 153,1, 152,2, 151,2, 150,5 (д, J_{FC}=10 Гц), 145,6, 125,8, 123,9 (д, J_{FC}=12 Гц), 118,5, 116,0 (д, J_{FC}=3 Гц), 108,5 (д, J_{FC}=23 Гц), 106,8, 79,4, 28,0 м. д.; ¹⁹F ЯМР (470 МГц, ДМСО-d₆): δ=-119,8 м. д.; РХ-МС (m/z): 373,1 (M+H, 100), к. т. = 4,40 хв.; МСВР (5,34 хв): m/z обчисл. для C₁₈H₁₇FN₄O₄ [M+H⁺]: 373,13066; знайдено: 373,13071.

Синтез 28

Трет-бутил-3-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-b]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат



Трет-бутил-3-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-b]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат



Застосовували Спосіб D1 із трет-бутил-4-(2,3-діамінопіридин-4-ілокси)-3-фторфенілкарбаматом (1 г, 2,99 ммоль), одержуючи суміш двох ізомерів (1,01 г, 90 %) у співвідношенні 53/47. Неочищений порошок очищали за допомогою Biotage, одержуючи трет-бутил-3-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-b]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат (185 мг, вихід 17 %) і трет-бутил-3-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-b]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат (370 мг, вихід 34 %) у виді грязно-білих порошоків.

Трет-бутил-3-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-b]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат:

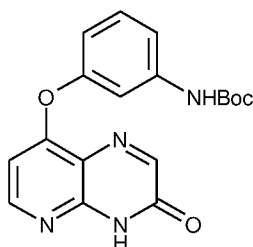
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,55 (с, 9H, трет-Bu); 6,56 (д, 1H, H_{Py} J=5,7 Гц), 7,37 (м, 2H, H_{аром}), 7,67 (м, 1H, H_{аром}), 8,22 (с, 1H, CH), 8,37 (д, 1H, H_{Py}, J=5, Гц), 9,75 (с, 1H, NH), 12,95 (с, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 28,9, 80,6, 106,0, 107,4, 115,6, 118,7, 124,6, 135,4, 139,8, 146,4, 152,3, 153,2, 153,7, 155,1, 157,5, 161,5. ¹⁹F-ЯМР (δ, м. д., ДМСО-d₆): -128,42. РХ-МС (m/z): 373 (M+H, 100), к. т. = 2,43 хв.

Трет-бутил-3-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-b]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат

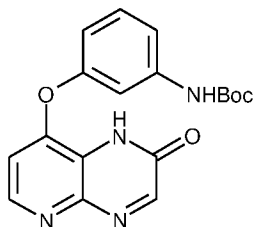
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,53 (с, 9H, трет-Bu); 6,83 (д, 1H, H_{Py}, J=5,4 Гц), 7,32-7,41 (м, 2H, H_{аром}), 7,67 (м, 1H, H_{аром}), 8,37 (д, 1H, H_{Py}, J=5,4 Гц), 8,45 (с, 1H, CH), 9,75 (с, 1H, NH), 12,65 (с, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 28,9, 80,6, 107,4, 110,0, 115,6, 124,6, 135,4, 139,8, 146,4, 152,3, 153,0, 153,9, 155,4, 157,5, 161,5. ¹⁹F-ЯМР (δ, м. д., ДМСО-d₆): -128,12. РХ-МС (m/z): 373 (M+H, 100), к. т. = 2,33 хв.

Синтез 29

Трет-бутил-3-(3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-b]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат



Трет-бутил-3-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-b]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат



Застосовували Спосіб D1 з 4-(3-N-(трет-бутоксикарбоніл)амінофенокси-2,3-діамінопіридином (1,00 г, 3,16 ммоль), одержуючи трет-бутил-3-(3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат (274 мг, 24 %) і трет-бутил-3-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат (445 мг, 1,26 ммоль, 40 %).

Трет-бутил-3-(3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат:

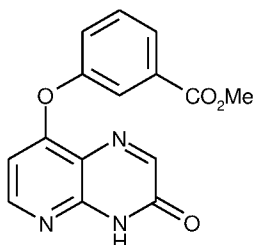
$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,46 (с, 9H, трет-Bu), 6,59 (д, 1H, H_{Py} , $J=5,6$ Гц), 6,81-6,83 (м, 1H, $H_{аром}$), 7,36-7,39 (м, 3H, $H_{аром}$), 8,17 (з 1H, $H_{аром}$), 8,35 (д, 1H, H_{Py} , $J=5,6$ Гц), 9,56 (с, 1H, $NH_{Вос}$), 12,89 (с, 1H, $NH_{лактам}$). РХ-МС (m/z): 299 (M+H, 100).

Трет-бутил-3-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат:

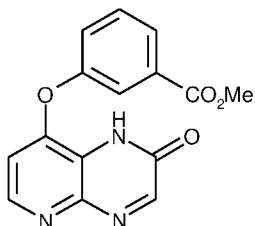
$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,46 (с, 9H, трет-Bu), 6,84 (ддд, 1H, $H_{аром}$, $J=7,5$ Гц, $J=2,4$ Гц, $J=1,5$ Гц), 6,86 (д, 1H, H_{Py} , $J=5,4$ Гц), 7,33-7,39 (м, 2H, $H_{аром}$), 7,42 (с, 1H, $H_{аром}$), 8,36 (д, 1H, H_{Py} , $J=5,4$ Гц), 8,41 (з 1H, $H_{аром}$), 9,57 (с, 1H, $NH_{Вос}$), 12,54 (с, 1H, $NH_{лактам}$). РХ-МС (m/z): 299 (M+H, 100).

Синтез 30

Метилловий ефір 3-(3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)бензойної кислоти



Метилловий ефір 3-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)бензойної кислоти



Застосовували Спосіб D1 з метиловим ефіром 3-(2,3-діамінопіридин-4-ілокси)бензойної кислоти (1,00 г, 3,86 ммоль), одержуючи метиловий ефір 3-(3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)бензойної кислоти (402 мг, 35 %) і метиловий ефір 3-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)бензойної кислоти (750 мг, 2,52 ммоль, 65 %).

Метиловий ефір 3-(3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)бензойної кислоти:

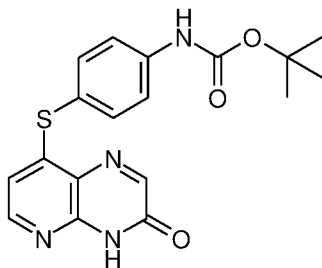
$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 3,85 (с, 3H, OMe), 6,68 (д, 1H, H_{Py} , $J=5,6$ Гц), 7,53 (ддд, 1H, $H_{аром}$, $J=8,2$ Гц, $J=2,5$ Гц, $J=1,0$ Гц), 7,65 (т, 1H, $H_{аром}$, $J=8,0$ Гц), 7,68 (дд, 1H, $H_{аром}$, $J=2,3$ Гц, $J=1,6$ Гц), 7,88 (ддд, 1H, $H_{аром}$, $J=7,7$ Гц, $J=2,5$ Гц, $J=1,2$ Гц), 8,17 (с 1H, $H_{аром}$), 8,39 (д, 1H, H_{Py} , $J=5,6$ Гц), 12,93 (с, 1H, NH). РХ-МС (m/z): 298 (M+H, 100).

Метиловий ефір 3-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)бензойної кислоти:

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 3,86 (с, 3H, OMe), 6,97 (д, 1H, H_{Py} , $J=5,3$ Гц), 7,56 (ддд, 1H, $H_{аром}$, $J=8,1$ Гц, $J=2,5$ Гц, $J=0,8$ Гц), 7,66 (т, 1H, $H_{аром}$, $J=8,0$ Гц), 7,74 (дд, 1H, $H_{аром}$, $J=2,1$ Гц, $J=1,8$ Гц), 7,89 (д, 1H, $H_{аром}$, $J=7,8$ Гц), 8,39 (д, 1H, H_{Py} , $J=5,3$ Гц), 8,43 (з 1H, $H_{аром}$), 12,58 (с, 1H, NH). РХ-МС (m/z): 298 (M+H, 100).

Синтез 31

Трет-бутил-4-(3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілтіо)фенілкарбамат

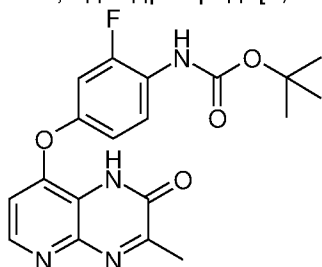


Застосовували Спосіб D1 із трет-бутил-4-(2,3-діамінопіридин-4-ілтіо)фенілкарбаматом (1,058 г, 3,18 ммоль), одержуючи цільову сполуку у виді жовтої твердої речовини. Вихід: 640 мг (54 %).

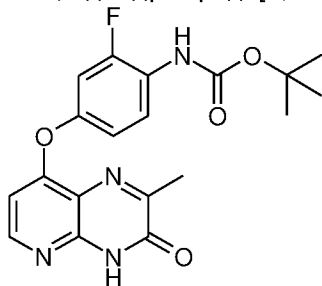
^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,50 (с, 9H, трет-Bu), 6,35 (д, J=5,4, 1H, H_{Py}), 7,52 (д, J=8,7, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,67 (д, J=8,7, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,19 (д, J=5,4, 1H, H_{Py}), 8,20 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 9,70 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{Вос}}$), 12,84 (уш с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 28,1, 79,6, 114,6, 119,2, 119,5, 123,0, 136,7, 141,7, 143,3, 150,0, 150,9, 152,5, 152,6, 156,7; РХ-МС (m/z): 371,1 (M+H, 100), к. т. = 4,97 хв.).

2. Циклізація з утворенням піридопіразин-2-метил-3-ону й піридопіразин-3-метил-2-ону
Синтез 32

Трет-бутил-2-фтор-4-(3-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-b]піразин-8-ілокси) фенілкарбамат



Трет-бутил-2-фтор-4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-b]піразин-8-ілокси) фенілкарбамат



Спосіб D2. Трет-бутил-4-(2,3-діамінопіридин-4-ілокси)-2-фторфенілкарбамат (300 мг, 0,9 ммоль) розчиняли в сухому EtOH (5 мл) і додавали за один прийом етилпіруват (1 мл, 9 ммоль). Після перемішування протягом 16 год. при КТ відфільтровували одержаний осад і розділяли два ізомери за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, EtOAc як елюент).

Трет-бутил-2-фтор-4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-b]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат: 200 мг (58 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,47 м. д. (с, 9H, трет-Bu); 2,48 (с, 3H, CH_3), 6,88 (д, 1H, J=5,5 Гц, H_{Py}), 7,03 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,22 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,66 (vt, J=8,5 Гц, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,32 (д, J=5,3 Гц, H_{Py}), 9,00 (уш с, 1H, $\text{NH}_{\text{Вос}}$), 12,41 (уш с, 1H, $\text{NH}_{\text{ар}}$); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 28,0, 79,4, 106,8, 109,0, 116,0, 118,5, 123,9, 125,8, 145,6, 150,5, 151,2, 152,2, 153,1, 156,4, 160,3 м.д.;

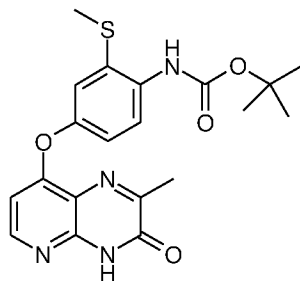
^{19}F ЯМР (470 МГц, ДМСО- d_6): δ = -119,9 м. д.; РХ-МС (m/z): 331,1. (M+H-трет-Bu, 100), к. т. = 4,36 хв.

Трет-бутил-2-фтор-4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-b]піразин-8-ілокси) фенілкарбамат: 130 мг (38 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,47 м. д. (с, 9H, трет-Bu), 2,42 (с, 3H, CH_3), 6,60 (д, 1H, J=5,5 Гц, H_{Py}), 7,03 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,22 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,66 (vt, $^3\text{J}_{\text{FH}}$ =8,5 Гц, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,30 (д, J=5,3 Гц, H_{Py}), 9,00 (уш с, 1H, $\text{NH}_{\text{Вос}}$), 12,77 (уш с, 1H, $\text{NH}_{\text{аром}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 28,0, 79,4, 106,8, 109,0, 116,0, 118,5, 123,9, 125,8, 145,6, 150,5, 151,2, 152,2, 153,1, 156,4, 160,3. ^{19}F ЯМР (470 МГц, ДМСО- d_6): δ = -119,9 м. д.; РХ-МС (m/z): m/z 331,1 (M+H-трет-Bu, 100), к. т. = 4,55 хв.

Синтез 33

Трет-бутил-4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-b]піразин-8-ілокси)-2-(метилтіо)фенілкарбамат

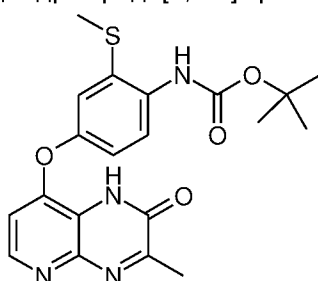


Застосовуючи Спосіб D2 із трет-бутил-4-(2,3-діамінопіридин-4-ілокси)-2-(метилтіо)фенілкарбаматом (570 мг, 1,57 ммоль), одержували суміш двох ізомерів. Після охолодження неочищений продукт відфільтровували, промивали етанолом і висушували. Одержували цільову сполуку (131 мг) у виді білого порошку.

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,45 (с, 9H, трет-Бу); 2,39 (с, 3H, CH_3); 2,43 (с, 3H, CH_3); 6,52 (д, 1H, H_{py} , J=5,6 Гц), 6,97 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,6 Гц, J=2,6 Гц), 7,15 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=2,6 Гц), 7,36 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,6 Гц), 8,27 (д, 1H, H_{py} , J=5,6 Гц), 8,44 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{вос}}$), 12,75 (с, 1H, NH). РХ-МС (m/z): 415 (M+H, 100), к. т. = 4,78 хв.

Синтез 34

Трет-бутил-4-(3-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)-2-(метилтіо)фенілкарбамат

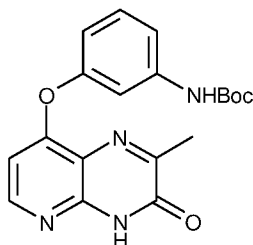


Застосовували Спосіб D2 із трет-бутил-4-(2,3-діамінопіридин-4-ілокси)-2-(метилтіо)фенілкарбаматом (570 мг, 1,57 ммоль), одержуючи суміш двох ізомерів. Неочищений продукт очищали на силікагелі (елюент: чистий EtOAc), одержуючи цільову сполуку (206 мг) у виді блідо-жовтого порошку.

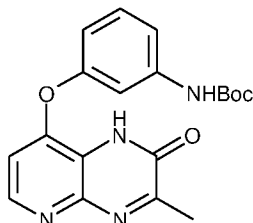
$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,45 (с, 9H, трет-Бу); 2,43 (с, 3H, CH_3); 2,48 (с, 3H, CH_3); 6,83 (д, 1H, H_{py} , J=5,2 Гц), 6,98 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,6 Гц, J=2,6 Гц), 7,15 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=2,6 Гц), 7,35 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,6 Гц), 8,31 (д, 1H, H_{py} , J=5,2 Гц), 8,45 (с, 1H, NH), 12,51 (уш, 1H, NH). РХ-МС (m/z): 531 (M+H+C₅H₈O₃, 100), к. т. = 4,78 хв.

Синтез 35

Трет-бутил-3-(2-метил-3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат



Трет-бутил-3-(3-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат



Застосовували Спосіб D2 з 4-(3-*N*-(трет-бутоксикарбоніл)амінофенокс)-2,3-діамінопіридином, одержуючи суміш 2 ізомерів. Одержану суміш хроматографували (елюент: CH_2Cl_2 / EtOAc: від 1/0 до 0/1), одержуючи першим трет-бутил-3-(2-метил-3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат у виді жовтої твердої речовини (194 мг, 0,527 ммоль, 11 %), а потім трет-бутил-3-(3-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат у виді жовтої твердої

речовини (841 мг, 2,28 ммоль, 48 %).

Трет-бутил-3-(2-метил-3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат:

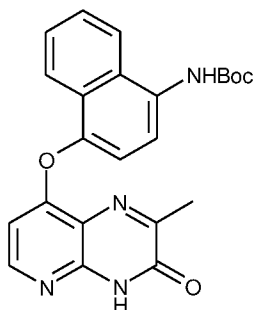
¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,46 (с, 9H, трет-Бу), 2,43 (с, 3H, Me), 6,53 (д, 1H, H_{Py}, 5, J=5,6 Гц), 6,81-6,83 (м, 1H, H_{аром}), 7,36-7,37 (м, 3H, H_{аром}), 8,27 (д, 1H, H_{Py}, 6, J=5,6 Гц), 9,56 (с, 1H, NH_{Вос}), 12,75 (с, 1H, NH_{лакта}). РХ-МС (m/z): 369 (M+H, 100).

Трет-бутил-3-(3-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат:

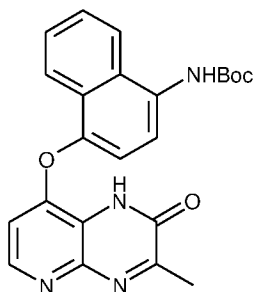
¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,46 (с, 9H, трет-Бу), 2,48 (с, 3H, Me), 6,80-6,83 (м, 2H, H_{аром}), 7,32-7,37 (м, 2H, H_{аром}), 7,40 (с, 1H, H_{аром}), 8,31 (д, 1H, H_{Py}, J=5,4 Гц), 9,55 (с, 1H, NH_{Вос}), 12,38 (с, 1H, NH_{лакта}). РХ-МС (m/z): 369 (M+H, 100).

Синтез 36

Трет-бутил-4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)нафталін-1-ілкарбамат



Трет-бутил-4-(3-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)нафталін-1-ілкарбамат



Застосовували Спосіб D2 з трет-бутил-4-(2,3-діамінопіридин-4-ілокси)нафталін-1-ілкарбаматом, одержуючи суміш ізомерів. Одержаний залишок хроматографували (елюент: CH₂Cl₂ / EtOAc: від 6/1 до 0/1 потім EtOAc / MeOH: 95/5), одержуючи першим трет-бутил-4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)нафталін-1-ілкарбамат у виді ясно-жовтої твердої речовини (401 мг, 0,958 ммоль, 35 %) а потім трет-бутил-4-(3-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)нафталін-1-ілкарбамат у виді жовтої твердої речовини (607 мг, 1,45 ммоль, 53 %).

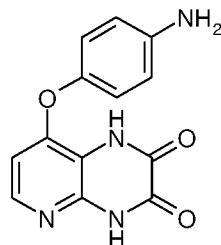
Трет-бутил-4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)нафталін-1-ілкарбамат: ¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,53 (с, 9H, трет-Бу), 2,01 (с, 3H, Me), 6,32 (д, 1H, H_{Py}, J=5,7 Гц), 7,38 (д, 1H, H_{аром}, J=8,2 Гц), 7,55-7,58 (м, 1H, H_{аром}), 7,62-7,67 (м, 2H, H_{аром}), 7,85 (д, 1H, H_{аром}, J=8,4 Гц), 8,17 (д, 1H, H_{аром}, J=8,6 Гц), 8,20 (д, 1H, H_{Py}, J=5,6 Гц), 9,35 (с, 1H, NH_{Вос}), 12,82 (с, 1H, NH_{лакта}). ¹³C-ЯМР (δ, м. д., ДМСО-*d*₆): 20,50 (CH₃), 28,05 (трет-Бу), 79,03 (трет-Бу), 105,56, 116,89, 117,37, 121,10, 121,13, 123,56, 126,26, 126,52, 126,79, 129,23, 132,08, 145,63, 146,03, 150,51, 153,98, 156,28, 159,14, 160,49. РХ-МС (m/z): 419 (M+H, 100).

Трет-бутил-4-(3-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)нафталін-1-ілкарбамат: ¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,51 (с, 9H, трет-Бу), 2,52 (с, 3H, Me), 6,58 (д, 1H, H_{Py}, 5, J=5,4 Гц), 7,37 (д, 1H, H_{аром}, J=8,2 Гц), 7,53-7,64 (м, 2H, H_{аром}), 7,91 (д, 1H, H_{аром}, J=8,1 Гц), 8,14 (д, 1H, H_{аром}, J=8,5 Гц), 8,22 (д, 1H, H_{Py}, 6, J=5,4 Гц), 9,32 (с, 1H, NH_{Вос}), 12,66 (с, 1H, NH_{лакта}). ¹³C-ЯМР (δ, м. д., ДМСО-*d*₆): 20,93 (CH₃), 28,05 (трет-Бу), 79,01 (трет-Бу), 108,55, 116,54, 118,89, 121,02, 121,48, 123,38, 126,23, 126,53, 126,59, 129,24, 132,03, 143,82, 144,89, 145,87, 152,08, 153,97, 154,52, 164,03. РХ-МС (m/z): 419 (M+H, 100).

3. Циклізація з утворенням піридопіразин-2,3-діону

Синтез 37

8-(4-Амінофенокси)піридо[2,3-*b*]піразин-2,3(1H, 4H)-діон

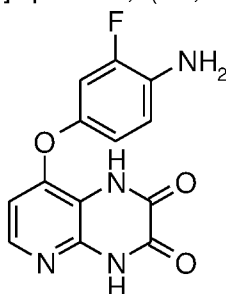


Спосіб D3. Розчин трет-бутил-4-(2,3-діамінопіридин-4-ілокси)фенілкарбамату (0,320 г, 1,0 ммоль) у діетилоксалаті (2 мл) опромінювали двічі по 10 хвилин у мікрохвильовому реакторі (180 °С, 150 Вт). Розчин охолоджували, відфільтровували тверду речовину й промивали холодним етанолом. Одержували 8-(4-амінофеноксипіридо[2,3-*b*]піразин-2,3(1*H*, 4*H*)-діон (70 мг, вихід 25 %) у виді сірої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м. д.), J (Гц): 6,36 (д, 1H, J=5,7 Гц), 6,67 (д, 2H, J=8,6 Гц), 6,88 (д, 2H, J=8,6 Гц), 7,82 (д, 2H, J=5,7 Гц), 11,76 (уш, 1H), 12,28 (уш, 1H). РХ-МС (m/z): 271(M+H, 100).

Синтез 38

8-(4-Аміно-3-фторфеноксипіридо[2,3-*b*]піразин-2,3(1*H*, 4*H*)-діон



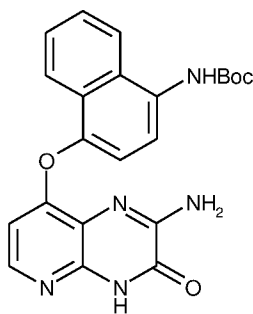
Трет-бутил-4-(2,3-діамінопіридин-4-ілокси)-2-фторфенілкарбамат (1,03 г, 3,08 ммоль) розчиняли в сухому EtOH (10 мл), додавали діетилоксалат (10 мл) і кип'ятили одержаний розчин зі зворотним холодильником протягом 96 год., охолоджували до КТ і фільтрували. Цільову сполуку виділяли у виді білої твердої речовини. Вихід: 820 мг (92 %).

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м. д.), J (Гц): 5,20 (уш с, 2H, NH₂), 6,44 (д, J=5,7, 1H, H_{Py}), 6,79 (м, 1H, H_{аром}), 6,85 (м, 1H, H_{аром}), 6,98 (м, 1H, H_{аром}), 7,91 (д, J=5,7, 1H, H_{Py}), 11,81 (с, 1H, NH), 12,34 (с, 1H, NH); ¹³C-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м. д.), J (Гц): 107,4, 108,4 (д, J_{FC}=21,9), 113,0, 116,2 (д, J_{FC}=3,0), 121,9 (уш), 123,0 (уш), 140,7, 143,2, 149,6 (д, J_{FC}=10,1), 151,2, 153,8 (д, J_{FC}=240), 154,8, 155,9; ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м. д.), J (Гц): -123,5 м. д.; РХ-МС (m/z): 289,1 (M+H, 100).

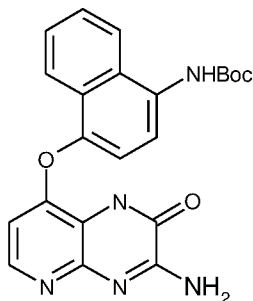
4. Циклізація з утворенням 2-амінопіридопіразин-3-ону

Синтез 39

Трет-бутил-4-(2-аміно-3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)нафталін-1-ілкарбамат



Трет-бутил-4-(3-аміно-2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)нафталін-1-ілкарбамат



Спосіб D4. До трет-бутил-4-(2,3-діамінопіридин-4-ілокси)нафталін-1-ілкарбамату (1,16 г, 3,17 ммоль), розчиненого в 15 мл безводного етанолу в атмосфері аргону, додавали етилкарбоетоксиформімідату гідрохлорид (1,72 г, 9,51 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при перемішуванні протягом 48 годин. Після охолодження до КТ утворювався осад. Зазначений осад збирали й промивали ефіром. Одержували перший ізомер у виді блідо-рожевої твердої речовини (275 мг, 21 %). Розчинник випарювали у вакуумі й розчиняли одержаний залишок в EtOAc. Органічні фази промивали насиченим розчином NaHCO₃, потім розчином солі, висушували над MgSO₄ й упарювали у вакуумі. Одержаний залишок хроматографували (елюент: EtOAc / MeOH: від 1/0 до 9/1), одержуючи другий ізомер у виді блідо-жовтої твердої речовини (463 мг, 35 %).

Трет-бутил-4-(2-аміно-3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)нафталін-1-ілкарбамат:

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,51 (с, 9H, трет-Bu), 6,31 (д, 1H, H_{Py}, 5, J=5,6 Гц), 7,20 (д, 1H, H_{аром}, J=8,2 Гц), 7,52-7,62 (м, 3H, H_{аром}), 7,89-7,91 (м, 2H, H_{аром}), 8,10 (д, 1H, H_{аром}, J=8,4 Гц), 9,26 (с, 1H, NH_{Вос}), 12,61 (с, 1H, NH_{лактам}). ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 28,06 (C(CH₃)), 78,91 (C(CH₃)), 106,62, 115,63, 119,47, 121,28, 121,58, 123,43, 126,26, 126,42, 126,48, 129,44, 131,17, 142,99, 143,57, 147,15, 151,74, 152,72, 154,07, 156,97. PX-МС (m/z): 420 (M+H, 100).

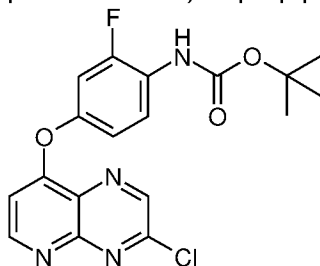
Другий ізомер трет-бутил-4-(3-аміно-2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)нафталін-1-ілкарбамат:

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,51 (с, 9H, трет-Bu), 6,28 (д, 1H, H_{Py}, J=5,5 Гц), 7,30 (д, 1H, H_{аром}, J=8,2 Гц), 7,62-7,53 (м, 2H, H_{аром}), 7,95 (д, 1H, H_{аром}, J=8,4 Гц), 8,00 (д, 1H, H_{аром}, J=5,5 Гц), 8,04 (т, 1H, H_{аром}, J=8,3 Гц), 8,12 (д, 1H, H_{аром}, J=8,7 Гц), 9,29 (с, 1H, NH_{Вос}), 12,41 (с, 1H, NH_{лактам}). ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 28,17 (трет-Bu), 79,06 (трет-Bu), 104,81, 114,12, 116,17, 119,24, 121,27, 121,77, 123,40, 126,52, 126,57, 129,39, 131,69, 144,40, 146,51, 146,90, 151,12, 151,13, 154,13, 154,89.

5. Перетворення піридопіразин-2-ону й піридопіразин-3-ону в 2-аміно-піридопіразин й 3-аміно-піридопіразин

Синтез 40

Трет-бутил-4-(3-хлорпіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)-2-фторфенілкарбамат

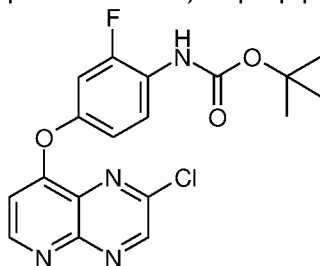


Спосіб D5: N-хлорсукцинімід (91 мг, 681 мкмоль) додавали до розчину трифенілфосфіну (178 мг, 678 мкмоль) у сухому 1,4-діоксані (4 мл) в атмосфері Ar, одержуючи білу суспензію. Через 30 хв. додавали за один прийом трет-бутил-2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат (48 мг, 129 мкмоль) і кип'ятили одержану суміш зі зворотним холодильником протягом 1 год. Одержану чорну суміш охолоджували до КТ, додавали Et₃N (1 мл) і випарювали всі летучі компоненти. Одержаний чорний залишок розчиняли в CH₂Cl₂ (3 мл) і пропускали через колонку з силікагелем (просоченим Et₂O). Елюювання ефіром давало цільову сполуку у виді першої, швидко вихідної смуги (R_f=0,83 в Et₂O), яку упарювали досуха, одержуючи білу тверду речовину. Вихід: 34 мг (68 %).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,48 (с, 9H, трет-Bu), 7,09-7,13 (м, 2H), 7,32 (м, 1H, H_{аром}), 7,71 (м, 1H, H_{аром}), 8,98 (д, 1H, J=5,3, H_{Py}), 9,06 (с, 1H, NH_{Вос}), 9,12 (с, 1H, H_{аром}); ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 28,0, 79,5, 108,8 (д, J_{FC}=23,1), 109,9, 116,2 (д, J_{FC}=3,1), 124,3 (д, J_{FC}=11,6), 125,8, 129,3, 145,3, 149,8, 150,2 (д, J_{FC}=10,3), 150,8, 153,1, 154,6 (д, J_{FC}=248), 156,1, 161,0; ¹⁹F-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.): -119,6; PX-МС (m/z): 391,1 (M+H, 100), к. т. = 4,40 хв.

Синтез 41

Трет-бутил-4-(2-хлорпіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)-2-фторфенілкарбамат



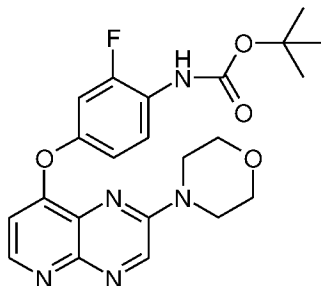
Застосовували Спосіб D5 із трет-бутил-2-фтор-4-(2-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбаматом, одержуючи цільовий продукт у виді майже білих кристалів. Вихід: 250 мг

(50 %).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,48 (с, 9H, трет-Бу), 7,09-7,14 (м, 2H, H_{аром}), 7,34 (м, 1H, H_{аром}), 7,73 (м, 1H, H_{аром}), 8,97 (д, 1H, J=5,3, H_{Py}), 9,07 (с, 1H, NH_{Вос}), 9,23 (с, 1H, H_{аром}); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 28,0, 79,5, 109,0 (д, J_{FC}=23,1), 110,0, 116,4 (д, J_{FC}=3,1), 124,5 (д, J_{FC}=11,6), 125,7, 129,8, 146,6, 149,0, 149,8 (д, J_{FC}=10,3), 150,7, 153,1, 154,6 (д, J_{FC}=248), 155,0, 160,1; ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.): -119,6; РХ-МС (m/z): 391,1 (M+H, 100), к. т. = 4,80 хв.

Синтез 42

Трет-бутил-2-фтор-4-(2-морфолінопіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат

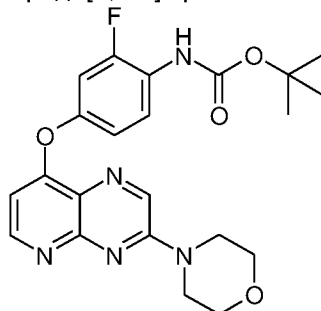


Спосіб D6: Морфолін (500 мкл, надлишок) додавали до трет-бутил-4-(2-хлорпіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)-2-фторфенілкарбамату (68 мг, 174 мкмоль) в атмосфері аргону й перемішували одержаний жовтий розчин при КТ протягом 45 хв. Потім додавали Н₂О (10 мл) і відфільтровували жовту тверду речовину, що випала в осад, одержуючи цільову сполуку у виді жовтої твердої речовини. Вихід: 69 мг (90 %).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,47 (с, 9H, трет-Бу), 3,69 (уш с, 8H, N(CH₂CH₂)₂O) 6,96 (м, 2H, H_{аром}), 7,04 (д, 1H, J=5,3, H_{Py}), 7,15 (м, 1H, H_{аром}), 7,59 (м, 1H, H_{аром}), 8,57 (д, 1H, J=5,3, H_{Py}), 8,96 (с, 1H, NH_{Вос}), 8,98 (с, 1H, H_{аром}); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 28,0, 44,5, 65,8, 79,3, 107,8 (д, J_{FC}=23,1), 111,5, 115,3 (д, J_{FC}=3,1), 122,9 (д, J_{FC}=11,6), 125,8, 128,8, 139,5, 147,8, 147,9, 151,1, 152,3 (д, J_{FC}=10,3), 153,2, 154,8 (д, J_{FC}=248), 157,6; ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.): -120,3; РХ-МС (m/z): 442,2 (M+H, 100) к. т. = 4,70 хв.

Синтез 43

Трет-бутил-2-фтор-4-(3-морфолінопіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат

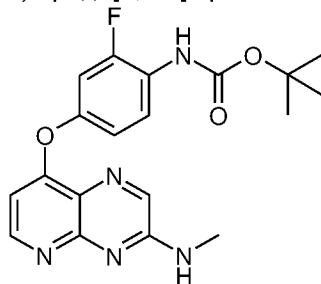


Застосовували Спосіб D6 з морфоліном і трет-бутил-4-(3-хлорпіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)-2-фторфенілкарбаматом, одержуючи цільову сполуку у виді білої твердої речовини. Вихід: 117 мг (89 %).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,48 (с, 9H, трет-Бу), 3,77 (м, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 3,84 (м, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 6,72 (д, 1H, J=5,3, H_{Py}), 7,00 (м, 2H, H_{аром}), 7,21 (м, 1H, H_{аром}), 7,63 (м, 1H, H_{аром}), 8,65 (д, 1H, J=5,3, H_{Py}), 8,85 (с, 1H, H_{аром}), 9,00 (с, 1H, NH_{Вос}); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 28,0, 44,4, 65,9, 79,4, 106,4, 108,2 (д, J_{FC}=23,1), 115,7 (д, J_{FC}=3,1), 122,6, 123,3 (д, J_{FC}=11,6), 125,9, 136,4, 146,7, 151,4 (д, J_{FC}=10,3), 152,2, 153,2, 153,8, 153,9, 154,7 (д, J_{FC}=248), 160,0; ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.): -120,0; РХ-МС (m/z): 442,2 (M+H, 100), к. т. = 3,48 хв.

Синтез 44

Трет-бутил-2-фтор-4-(3-(метиламіно)піrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат

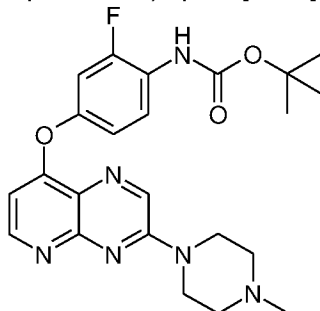


Застосовували Спосіб D6 з метиламіном і трет-бутил-4-(3-хлорпіrido[2,3-б]піразин-8-ілокси)-2-фторфенілкарбаматом, одержуючи цільову сполуку у виді білої твердої речовини. Вихід: 80 мг (90 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,47 (с, 9H, трет-Bu), 2,95 (д, J=4,7, 3H, NHCH $_3$), 6,62 (д, J=5,4, 1H, H $_{Py}$), 6,97 (м, 1H, H $_{аром}$), 7,18 (м, 1H, H $_{аром}$), 7,61 (м, 1H, H $_{аром}$), 8,03 (уш кв, J=4,7, 1H, NHCH $_3$), 8,30 (с, 1H, H $_{аром}$), 8,55 (д, J=5,4, 1H, H $_{Py}$), 8,97 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 27,1, 28,0, 79,4, 105,6, 108,3 (д, J $_{FC}$ =23,0), 115,8 (д, J $_{FC}$ =2,9), 122,3, 123,4 (д, J $_{FC}$ =11,9), 125,8 (уш), 139,7 (уш), 151,3 (д, J $_{FC}$ =10,0), 152,8, 153,2, 153,4, 154,7 (д, J $_{FC}$ =248), 155,3, 160,1; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.): -120,0; РХ-МС (m/z): 386,1 (M+H, 100), к. т. = 3,13 хв.

Синтез 45

Трет-бутил-2-фтор-4-(3-(4-метилпіперазин-1-іл)піrido[2,3-б]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат



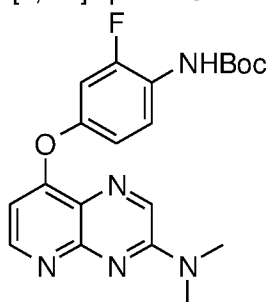
Застосовували Спосіб D6 з N-метилпіперазином і трет-бутил-4-(3-хлорпіrido[2,3-б]піразин-8-ілокси)-2-фторфенілкарбаматом, одержуючи цільову сполуку у виді жовтої твердої речовини. Вихід: 142 мг (92 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,47 (с, 9H, трет-Bu), 2,24 (с, 3H, CH $_3$), 2,46 (м, 4H, N(CH $_2$ CH $_2$) $_2$ NMe), 3,84 (м, 4H, N(CH $_2$ CH $_2$) $_2$ NMe), 6,68 (д, J=5,3, 1H, H $_{Py}$), 6,98 (м, 1H, H $_{аром}$), 7,19 (м, 1H, H $_{аром}$), 7,61 (м, 1H, H $_{аром}$), 8,62 (д, J=5,3, 1H, H $_{Py}$), 8,84 (с, 1H, H $_{аром}$), 8,97 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 28,0, 43,9, 45,6, 54,2, 79,4, 106,2, 108,2 (д, J $_{FC}$ =22,8), 115,7 (д, J $_{FC}$ =3,1), 122,4, 123,4 (д, J $_{FC}$ =11,9), 125,9, 136,4, 151,4 (д, J $_{FC}$ =10,0), 152,3, 153,2, 153,7, 154,7 (д, J $_{FC}$ =248), 160,1;

^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.): -120,0; РХ-МС (m/z): 455,2 (M+H, 100), к. т. = 2,43 хв.

Синтез 46

Трет-бутил-4-(3-(диметиламіно)піrido[2,3-б]піразин-8-ілокси)-2-фторфенілкарбамат



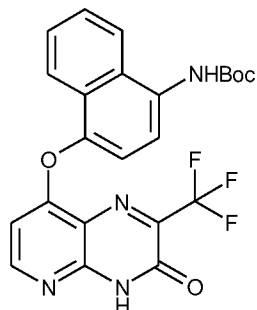
Застосовували Спосіб D6 із трет-бутил-4-(3-хлорпіrido[2,3-б]піразин-8-ілокси)-2-фторфенілкарбаматом (270 мг, 0,67 ммоль) і диметиламіном, одержуючи продукт у виді жовтої твердої речовини. Вихід: 233 мг (91 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,47 (с, 9H, трет-Bu), 2,95 (д, J=4,7, 3H, NHCH $_3$), 6,62 (д, J=5,4, 1H, H $_{Py}$), 6,97 (м, 1H, H $_{аром}$), 7,18 (м, 1H, H $_{аром}$), 7,61 (м, 1H, H $_{аром}$), 8,03 (уш кв, J=4,7, 1H, NHCH $_3$), 8,30 (с, 1H, H $_{аром}$), 8,55 (д, J=5,4, 1H, H $_{Py}$), 8,97 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 28,0, 37,4, 79,4, 105,8, 108,2 (д, J $_{FC}$ =23,0), 115,7 (д, J $_{FC}$ =2,9), 122,0, 123,4 (д, J $_{FC}$ =11,9), 125,9 (уш), 136,1, 151,5 (д, J $_{FC}$ =10,0), 152,5, 153,2, 153,5, 154,7 (д, J $_{FC}$ =248), 160,1; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.): -120,0; РХ-МС (m/z): 400,1 (M+H, 100), к. т. = 1,97 хв.

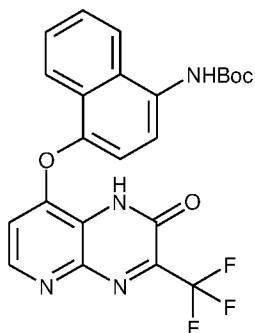
6. Циклізація з утворенням інших заміщених піридопіразинонів

Синтез 47

Трет-бутил-4-(3-оксо-2-(трифторметил)-3,4-дигідропіrido[2,3-б]піразин-8-ілокси)нафталін-1-ілкарбамат



Трет-бутил-4-(2-оксо-3-(трифторметил)-1,2-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)нафталін-1-ілкарбамат



Спосіб D7. До трет-бутил-4-(2,3-діамінопіридин-4-ілокси)нафталін-1-ілкарбамату (1,00 г, 2,73 ммоль), розчиненого в 20 мл безводного етанолу в атмосфері аргону, додавали етилтрифторпіруват (697 мг, 0,50 мл, 4,10 ммоль) при кип'ятінні зі зворотним холодильником. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при перемішуванні протягом 3 годин. Після охолодження до КТ утворювався осад, який відфільтрували й промивали Et₂O. Одержували трет-бутил-4-(3-оксо-2-(трифторметил)-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)нафталін-1-ілкарбамат у виді білої твердої речовини (116 мг, 0,246 ммоль, 9%). Фільтрат упарювали у вакуумі. Одержаний залишок хроматографували (елюент: CH₂Cl₂ / EtOAc: від 4/1 до 0/1), одержуючи другий ізомер у виді блідо-жовтої твердої речовини (540 мг, 1,14 ммоль, 42%).

Перший ізомер трет-бутил-4-(3-оксо-2-(трифторметил)-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)нафталін-1-ілкарбамат:

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,52 (с, 9H, трет-Бу), 6,37 (д, 1H, H_{Py}, J=5,7 Гц), 7,45 (д, 1H, H_{аром}, J=8,2 Гц), 7,54-7,57 (м, 1H, H_{аром}), 7,62-7,65 (м, 1H, H_{аром}), 7,69 (д, 1H, H_{аром}, J=8,2 Гц), 7,80 (д, 1H, H_{аром}, J=8,4 Гц), 8,18 (д, 1H, H_{аром}, J=8,6 Гц), 8,37 (д, 1H, H_{Py}, J=5,7 Гц), 9,38 (с, 1H, NH_{Бос}), 13,55 (с, 1H, NH_{лактам}). ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 28,04 (трет-Бу), 79,09 (трет-Бу), 105,71, 116,54, 117,35, 118,78, 120,84, 120,97, 123,62, 126,06, 126,58, 126,97, 129,09, 132,63, 143,17, 145,24, 146,71, 153,20, 153,90, 154,84, 162,26. PX-МС (m/z): 473 (M+H, 100).

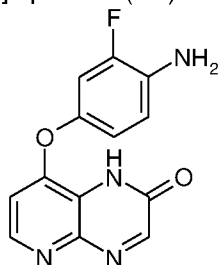
Другий ізомер трет-бутил-4-(2-оксо-3-(трифторметил)-1,2-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)нафталін-1-ілкарбамат:

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,53 (с, 9H, трет-Бу), 6,76 (д, 1H, H_{Py}, J=5,3 Гц), 7,43 (д, 1H, H_{аром}, J=8,2 Гц), 7,55-7,58 (м, 1H, H_{аром}), 7,63-7,69 (м, 2H, H_{аром}), 7,92 (д, 1H, H_{аром}, J=8,4 Гц), 8,17 (д, 1H, H_{аром}, J=8,6 Гц), 8,39 (д, 1H, H_{Py}, J=5,3 Гц), 9,38 (с, 1H, NH_{Бос}), 13,51 (с, 1H, NH_{лактам}). ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 28,06 (трет-Бу), 79,08 (трет-Бу), 90,66 (CF₃), 110,72, 116,81, 118,62, 120,88, 120,97, 121,42, 123,17, 123,46, 125,47, 126,07, 126,68, 129,25, 132,38, 145,51, 146,71, 151,66, 153,97, 166,39. PX-МС (m/z): 473 (M+H, 100).

(V) Видалення захисної групи Boc

Синтез 48

8-(4-Аміно-3-фторфеноксипіридо[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он



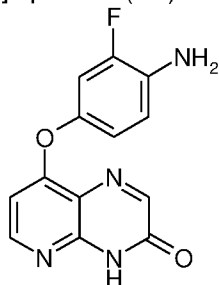
Спосіб E1: Трет-бутил-2-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат

(250 мг, 671 мкмоль) поміщали в круглодонну колбу в атмосфері Ar. Додавали ТБАФ (7 мл 1 г розчину в ТГФ, 7 ммоль) і кип'ятили одержаний розчин зі зворотним холодильником протягом 5 год. Випарювали летучі складові й розбавляли одержаний олійний залишок H₂O (80 мл). Доводили величину рН до 7 (NaHCO₃), після перемішування протягом 1 год. при КТ відфільтровували утворений осад і двічі обробляли толуолом (30 мл), одержуючи цільову сполуку у виді жовтої твердої речовини. Вихід: 180 мг (98 %).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 5,19 м. д. (уш с, 2H, NH₂), 6,79 (д, J=5,4 Гц, 1H, H_{Py}), 6,88-6,82 (м, 2H, H_{аром}), 7,06 (м, 1H, H_{аром}), 8,32 (д, J=5,4 Гц, 1H, H_{Py}), 8,40 (с, 1H, H_{аром}), 12,49 (уш с, 1H, NH_{Ar}). ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 108, (д, J_{FC}=21 Гц), 109,3, 116,3 (д, J_{FC}=6 Гц), 117,1 (д, J_{FC}=3 Гц), 119,2 (уш), 134,7 (д, J_{FC}=13 Гц), 142,6 (д, J_{FC}=9 Гц), 144,0 (уш), 145,4, 150,1 (д, J_{FC}=240 Гц), 153,2, 154,5, 155,6 (уш); РХ-МС (m/z): 273,1 (M+H, 100), к. т. = 2,37 мин

Синтез 49

8-(4-Аміно-3-фторфенокси)піридо[2,3-b]піразин-3(4H)-он



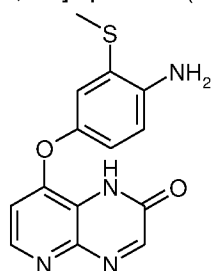
Застосовували Спосіб Е1 із трет-бутил-2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-b]піразин-8-ілокси)фенілкарбаматом, одержуючи цільову сполуку. Вихід: 191 мг (93 %).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 5,21 м. д. (уш с, 2H, NH₂); 6,52 (д, J=4,8 Гц, 1H, H_{Py}), 6,89-6,82 (м, 2H, H_{аром}), 7,05 (д, ³J_{FC}=11,5 Гц, 1H, H_{аром}), 8,17 (с, 1H, H_{аром}), 8,32 (д, J=4,8 Гц, 1H, H_{Py}), 12,86 (уш с, 1H, NH_{Ar}); ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 105,5, 108,8 (д, J_{FC}=21 Гц), 116,4 (д, J_{FC}=6 Гц), 117,0 (д, J_{FC}=3 Гц), 118,0, 134,6 (д, J_{FC}= Гц), 142,6 (д, J_{FC}=9 Гц), 145,3, 150,8, 150,1 (д, J_{FC}=241 Гц), 152,1, 156,5, 161,7;

¹⁹F ЯМР (470 МГц, DMCO-d₆): δ=-131,2 м. д.; РХ-МС (m/z): 273,1 (M+H, 100), к. т. = 2,86 хв.

Синтез 50

8-(4-Аміно-3-(метилтіо)фенокси)піридо[2,3-b]піразин-2(1H)-он

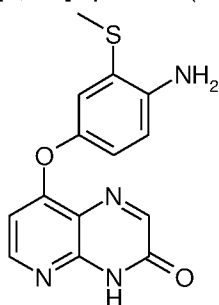


Застосовували Спосіб Е1 із трет-бутил-2-(метилтіо)-4-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-b]піразин-8-ілокси)фенілкарбаматом (170 мг, 0,4 ммоль), одержуючи цільову сполуку (81 мг, 63 %) у виді блідо-коричневого порошку.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 2,36 (с, 3H, CH₃); 5,19 (с, 2H, NH₂), 6,75 (д, 1H, H_{Py} J=5,3 Гц), 6,79 (д, 1H, H_{аром}, J=8,6 Гц), 6,90 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,6 Гц, J=2,5 Гц), 7,07 (д, 1H, H_{аром}, J=2,5 Гц), 8,31 (д, 1H, H_{Py} J=5,3 Гц), 8,39 (с, 1H, NH або CH), 12,48 (с, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 15,7, 108,9, 114,8, 119,8, 120,7, 121,8, 143,6, 145,0, 145,3, 154,4. РХ-МС (m/z): 301 (M+H, 100), к. т. = 2,90 хв.

Синтез 51

8-(4-Аміно-3-(метилтіо)фенокси)піридо[2,3-b]піразин-3(4H)-он



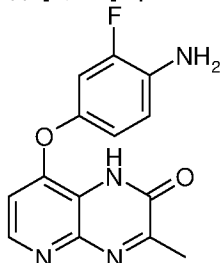
Застосовували Спосіб Е1 із трет-бутил-2-(метилтіо)-4-(3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-b]піразин-8-

ілокси)фенілкарбаматом (110 мг, 0,3 ммоль), одержуючи цільову сполуку (63 мг, 76 %) у виді білого порошку.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 2,37 (с, 3H, CH₃); 5,18 (с, 2H, NH₂), 6,48 (д, 1H, H_{Py} J=5,6 Гц), 6,79 (д, 1H, H_{аром}, J=8,6 Гц), 6,87 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,6 Гц, J=2,6 Гц), 7,04 (д, 1H, H_{аром}, J=2,6 Гц), 8,16 (с, 1H, NH або CH), 8,29 (д, 1H, H_{Py} J=5,6 Гц), 12,82 (с, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 15,6, 105,2, 114,8, 117,8, 119,7, 120,8, 121,5, 143,7, 144,9, 145,1, 150,5, 151,9, 156,4, 161,8. РХ-МС (m/z): 301 (M+H, 100), к. т. = 3,35 хв.

Синтез 52

8-(4-Аміно-3-фторфенокси)-3-метилпіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-он

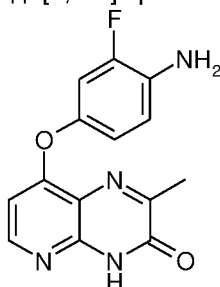


Застосовували Спосіб Е1 із трет-бутил-2-фтор-4-(3-метил-2-оксо-1,2-дигідропіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)фенілкарбаматом; вихід: 96 %.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 2,48 м. д. (с, 3H, CH₃), 6,72 (д, 1H, J=5,3 Гц, H_{Py}), 6,84 (м, 2H, H_{аром}), 7,03 (м, 1H, H_{аром}), 8,27 (д, J=5,3 Гц, 1H, H_{Py}), 12,32 (уш с, 1H, NH_{Ar}); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 28,0, 79,4, 106,8, 109,0, 116,0, 118,5, 123,9, 125,8, 145,6, 150,5, 151,2, 152,2, 153,1, 156,4, 160,3; ¹⁹F ЯМР (470 МГц, ДМСО-d₆): δ=- 131,3 м. д.; РХ-МС (2,79 хв.): 287,1 (M+H, 100)

Синтез 53

8-(4-Аміно-3-фторфенокси)-2-метилпіrido[2,3-b]піразин-3(4H)-он

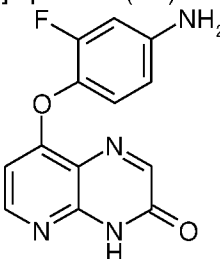


Застосовували Спосіб Е1 із трет-бутил-2-фтор-4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)фенілкарбаматом, одержуючи цільову сполуку з виходом 97 %.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 2,43 м. д. (с, 3H, CH₃), 5,18 (уш с, 2H, NH₂), 6,46 (д, J=4, Гц, 1H, H_{Py}), 6,81 (м, 1H, H_{аром}), 7,02 (с, 1H, H_{аром}), 8,23 (д, J=4, Гц, 1H, H_{Py}), 12,70 (уш с, 1H, NH_{Ar}); ¹⁹F ЯМР (47 МГц, ДМСО-d₆): δ=-131,2 м. д.; РХ-МС (m/z): 287,1 (M+H, 100), к. т. = 3,20 хв.

Синтез 54

8-(4-Аміно-2-фторфенокси)піrido[2,3-b]піразин-3(4H)-он

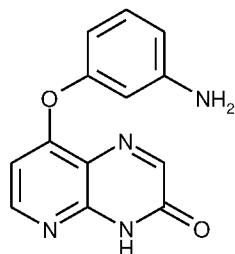


Застосовували Спосіб Е1 із трет-бутил-3-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)фенілкарбаматом (335 мг, 0,9 ммоль), одержуючи цільову сполуку (164 мг, 67 %) у виді коричневого порошку.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 5,66 (уш, 2H, NH₂); 6,57 (д, 1H, H_{Py}, J=5,4 Гц), 6,72 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,7 Гц й J=2,0 Гц), 6,84 (дд, 1H, H_{аром}, J=12,6 Гц й J=2,5 Гц), 7,20 (т, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц), 8,21 (с, 1H, CH), 8,38 (д, 1H, H_{Py}, J=5,7 Гц). ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 105,1, 106,0, 114,0, 118,7, 124,8, 133,0, 145,0, 146,4, 152,1, 153,2, 155,8, 157,5, 161,9. ¹⁹F-ЯМР (δ, м. д., ДМСО-d₆): -129,18. РХ-МС (m/z): 273 (M+H, 100), к. т. = 1,45 хв.

Синтез 55

8-(3-Амінофенокси)піrido[2,3-b]піразин-3(4H)-он:

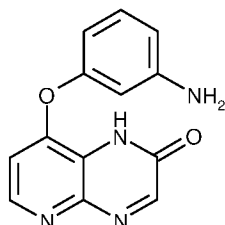


Застосовували Спосіб Е1 із трет-бутил-3-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбаматом (226 мг, 0,638 ммоль), одержуючи цільову сполуку у виді блідо-жовтої твердої речовини (132 мг, 0,519 ммоль, 81 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 5,37 (уш, 2H, NH_2), 6,30 (ддд, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=7,9$ Гц, $J=2,3$ Гц, $J=0,7$ Гц), 6,35 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=2,2$ Гц), 6,50 (ддд, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=8,1$ Гц, $J=2,0$ Гц, $J=0,8$ Гц), 6,58 (д, 1H, N_{Py} , $J=5,6$ Гц), 7,11 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=8,0$ Гц), 8,16 (с, 1H, $N_{\text{аром}}$), 8,33 (д, 1H, N_{Py} , $J=5,6$ Гц), 12,84 (с, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 105,03, 106,21, 106,83, 111,13, 118,24, 130,33, 145,30, 150,75, 150,78, 151,89, 154,70, 156,36, 160,82. РХ-МС (m/z): 255 ($M+H$, 100).

Синтез 56

8-(3-Амінофеноксипіrido[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он

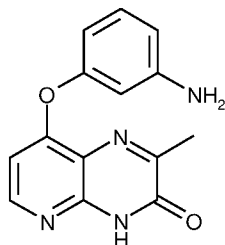


Застосовували Спосіб Е1 із трет-бутил-3-(2-оксо-1,2-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбаматом (635 мг, 1,8 ммоль), одержуючи цільову сполуку у виді блідо-жовтої твердої речовини (123 мг, 0,484 ммоль, 27 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 5,38 (уш, 2H, NH_2), 6,37 (ддд, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=7,9$ Гц, $J=2,3$ Гц, $J=0,7$ Гц), 6,35 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=2,2$ Гц), 6,50 (ддд, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=8,1$ Гц, $J=2,0$ Гц, $J=0,8$ Гц), 6,85 (д, 1H, N_{Py} , $J=5,6$ Гц), 7,11 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=8,0$ Гц), 8,16 (с, 1H, $N_{\text{аром}}$), 8,35 (д, 1H, N_{Py} , $J=5,3$ Гц), 8,40 (с, 1H, $N_{\text{аром}}$), 12,49 (с, 1H, NH). РХ-МС (m/z): 255 ($M+H$, 100).

Синтез 57

8-(3-Амінофеноксипіrido[2,3-*b*]піразин-3(4H)-он:

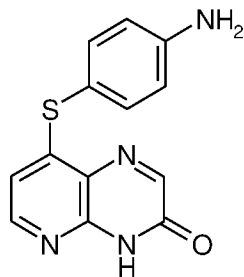


Застосовували Спосіб Е1 із трет-бутил-3-(2-метил-3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбаматом (190 мг, 0,5 ммоль), одержуючи цільову сполуку у виді блідо-жовтої твердої речовини (120 мг, 0,447 ммоль, 90 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 2,42 (с, 3H, Me), 5,37 (уш, 2H, NH_2), 6,31 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=7,9$ Гц), 6,36 (с, 1H, $N_{\text{аром}}$), 6,50 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=8,0$ Гц), 6,53 (д, 1H, N_{Py} , $J=5,7$ Гц), 7,12 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=8,0$ Гц), 8,26 (д, 1H, N_{Py} , $J=5,7$ Гц), 12,77 (с, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 20,49 (Me), 105,26, 105,96, 107,06, 111,14, 117,72, 130,40, 145,96, 150,36, 150,84, 154,87, 156,61, 158,70, 160,10. РХ-МС (m/z): 269 ($M+H$, 100).

Синтез 58

8-(4-Амінофенілтіо)піrido[2,3-*b*]піразин-3(4H)-он

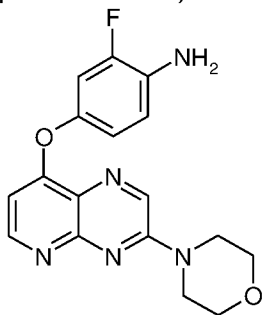


Застосовували Спосіб Е1 із трет-бутил-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілтію)фенілкарбаматом (438 мг, 1,18 ммоль), одержуючи цільову сполуку у виді жовтої твердої речовини. Вихід: 160 мг (50 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 5,68 (уш с, 2H, NH_2), 6,39 (д, $J=5,3$, 1H, H_{Py}), 6,71 (д, $J=8,3$, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,22 (д, $J=8,3$, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,17 (м, 2H, H_{Py}), 12,78 (уш с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 110,0, 114,5, 115,2, 123,0, 137,1, 143,2, 149,9, 150,7, 151,0, 154,1, 156,7; РХ-МС (m/z): 271,0 ($\text{M}+\text{H}$, 100), к. т. = 3,46 хв.

Синтез 59

2-Фтор-4-(3-морфолінопіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)анілін

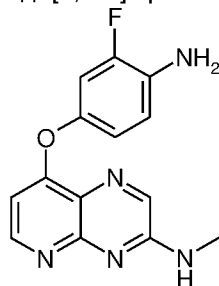


Застосовували Спосіб Е1 із трет-бутил-2-фтор-4-(3-морфолінопіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбаматом (100 мг, 0,23 ммоль), одержуючи цільову сполуку у виді жовтої твердої речовини. Вихід: 69 мг (87 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 3,76 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3,82 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 5,16 (с, 2H, NH_2), 6,52 (д, 1H, $J=5,3$, H_{Py}), 6,80-6,88 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,03 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,55 (д, 1H, $J=5,3$, H_{Py}), 8,82 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 44,4, 65,9, 104,5, 108,7 (д, $J_{\text{FC}}=21,2$), 116,4 (д, $J_{\text{FC}}=5,8$), 117,0 (д, $J_{\text{FC}}=2,9$), 122,3, 134,4 (д, $J_{\text{FC}}=12,9$), 135,9, 143,2 (д, $J_{\text{FC}}=9,5$), 150,2 (д, $J_{\text{FC}}=240$), 151,9, 153,2, 153,9, 161,6; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.): -131,3; РХ-МС (m/z): 342,1 ($\text{M}+\text{H}$, 100), к. т. = 2,03 хв.

Синтез 60

8-(4-Аміно-3-фторфенокси)-*N*-метилпіrido[2,3-*b*]піразин-3-амін



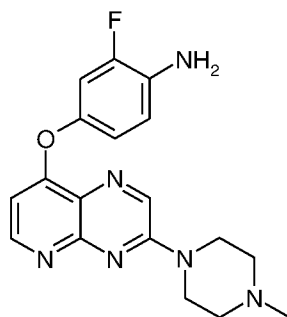
Застосовували Спосіб Е1 із трет-бутил-2-фтор-4-(3-(метиламіно)піrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбаматом (65 мг, 0,17 ммоль), одержуючи 41 мг цільової сполуки (85 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 2,95 (д, $J=4,6$, 3H, NHCH_3), 5,17 (с, 2H, NH_2), 6,45 (д, $J=5,4$, 1H, H_{Py}), 6,80-6,88 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,02 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,03 (уш кв, $J=4,6$, 1H, NHCH_3), 8,31 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,48 (д, $J=5,4$, 1H, H_{Py});

^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 27,1, 104,0, 108,7 (д, $J_{\text{FC}}=21,2$), 116,4 (д, $J_{\text{FC}}=5,6$), 117,0 (д, $J_{\text{FC}}=21,2$), 121,9, 134,3 (д, $J_{\text{FC}}=12,9$), 139,2 (уш), 143,2 (д, $J_{\text{FC}}=9,3$), 150,2 (д, $J_{\text{FC}}=240$), 152,7, 153,1, 155,3, 160,1; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.): -131,3; РХ-МС (m/z): 286,1 ($\text{M}+\text{H}$, 100), к. т. = 1,87 хв.

Синтез 61

2-Фтор-4-(3-(4-метилпіперазин-1-іл)піrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)анілін

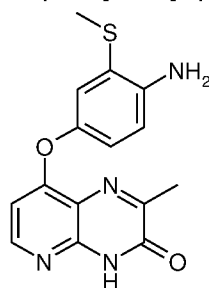


Застосовували Спосіб Е1 із трет-бутил-2-фтор-4-(3-(4-метилпіперазин-1-іл)піrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбаматом (125 мг, 0,28 ммоль), одержуючи цільову сполуку у виді жовтої твердої речовини. Вихід: 76 мг (75 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 2,24 (с, 3H, CH_3), 2,46 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NMe}$), 3,84 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NMe}$), 5,16 (с, 2H, NH_2), 6,49 (д, $J=5,3$, 1H, H_{Py}), 6,80 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 6,86 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,02 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,53 (д, $J=5,3$, 1H, H_{Py}), 8,83 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 43,9, 45,7, 54,2, 104,4, 108,7 (д, $J_{\text{FC}}=21,1$), 116,4 (д, $J_{\text{FC}}=5,8$), 117,0 (д, $J_{\text{FC}}=2,8$), 122,1, 134,4 (д, $J_{\text{FC}}=12,8$), 136,0, 143,2 (д, $J_{\text{FC}}=9,4$), 150,2 (д, $J_{\text{FC}}=240$), 152,0, 153,5, 153,8, 161,6; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.): -131,3; РХ-МС (0,67 хв): m/z обчисл. для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_6\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 355,1; знайдено: 355,1.

Синтез 62

8-(4-Аміно-3-(метилтіо)фенокси)-2-метилпіrido[2,3-*b*]піразин-3(4H)-он

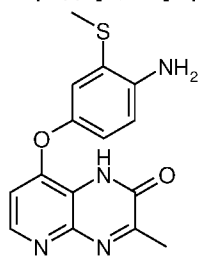


Застосовували Спосіб Е1 із трет-бутил-4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)-2-(метилтіо)фенілкарбаматом (131 мг, 0,3 ммоль), одержуючи цільову сполуку (97 мг, 99 %) у виді блідо-жовтого порошку.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 2,37 (с, 3H, CH_3); 2,42 (с, 3H, CH_3); 5,17 (уш, 2H, NH_2), 6,43 (д, 1H, H_{Py} , $J=5,6$ Гц), 6,79 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,6$ Гц), 6,86 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,6$ Гц, $J=2,6$ Гц), 7,04 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=2,6$ Гц), 8,21 (д, 1H, H_{Py} , $J=5,6$ Гц), 12,69 (с, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 15,6, 20,3, 105,0, 114,8, 117,1, 119,7, 120,8, 121,6, 143,7, 144,8, 145,3, 150,4, 156,2, 158,4, 161,0. РХ-МС (m/z): 315 ($\text{M}+\text{H}$, 100), к. т. = 3,68 хв.

Синтез 63

8-(4-Аміно-3-(метилтіо)фенокси)-3-метилпіrido[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он

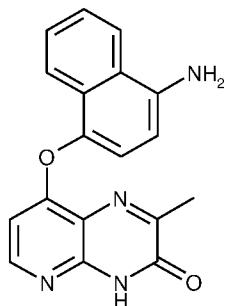


Застосовували Спосіб Е1 із трет-бутил-4-(3-метил-2-оксо-1,2-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)-2-(метилтіо)фенілкарбаматом (200 мг, 0,48 ммоль), одержуючи цільову сполуку (34 мг, 23 %) у виді блідо-жовтого порошку.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 2,36 (с, 3H, CH_3); 2,37 (с, 3H, CH_3); 5,19 (с, 2H, NH_2), 5,96 (д, 1H, H_{Py} , $J=5,5$ Гц), 6,75 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,4$ Гц), 6,88 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,5$ Гц, $J=2,6$ Гц), 7,06 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=2,6$ Гц), 8,28 (д, 1H, H_{Py} , $J=5,5$ Гц), 12,33 (с, 1H, NH). РХ-МС (m/z): 315 ($\text{M}+\text{H}$, 100), к. т. = 1,86 хв.

Синтез 64

8-(4-Амінонафталін-1-ілокси)-2-метилпіrido[2,3-*b*]піразин-3(4H)-он

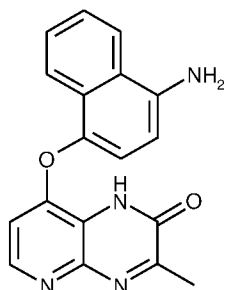


Застосовували Спосіб Е1 із трет-бутил-4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)нафталін-1-ілкарбаматом, одержуючи цільову сполуку у виді блідо-жовтої твердої речовини (309 мг, 0,971 ммоль, кількісно).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 2,49 (с, 3H, Me), 5,86 (уш, 2H, NH₂), 6,21 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=5,7$ Гц), 6,72 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=8,2$ Гц), 7,14 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=8,1$ Гц), 7,40-7,46 (м, 2H, $N_{\text{аром}}$), 7,59 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=7,8$ Гц), 8,12 (д, 1H, $N_{\text{ру}}$, $J=5,7$ Гц), 8,17 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=8,2$ Гц), 12,73 (с, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 20,47 (Me), 104,90, 106,34, 117,05, 118,71, 120,74, 123,08, 123,33, 124,41, 126,39, 126,56, 138,40, 143,32, 145,42, 150,38, 156,29, 158,53, 161,56. РХ-МС (m/z): 319 (M+H, 100).

Синтез 65

8-(4-Амінонафталін-1-ілокси)-3-метилпіrido[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он

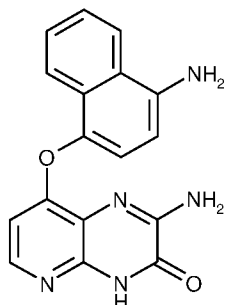


Застосовували Спосіб Е1 із трет-бутил-4-(3-метил-2-оксо-1,2-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)нафталін-1-ілкарбаматом, одержуючи цільову сполуку у виді блідо-жовтої твердої речовини (354 мг, 1,11 ммоль, 66 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 2,50 (с, 3H, Me), 5,85 (уш, 2H, NH₂), 6,46 (д, 1H, $N_{\text{ру}}$, $J=5,4$ Гц), 6,72 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=8,1$ Гц), 7,17 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=8,1$ Гц), 7,41-7,46 (м, 2H, $N_{\text{аром}}$), 7,66 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=7,4$ Гц), 8,15-8,17 (м, 2H, $N_{\text{аром}}$), 12,55 (с, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 20,93 (Me), 106,20, 107,66, 118,38, 118,76, 121,00, 122,97, 123,33, 124,45, 126,32, 126,52, 138,28, 143,37, 143,57, 144,89, 153,31, 154,48, 163,78. РХ-МС (m/z): 319 (M+H, 100).

Синтез 66

2-Аміно-8-(4-амінонафталін-1-ілокси)піrido[2,3-*b*]піразин-3(4H)-он

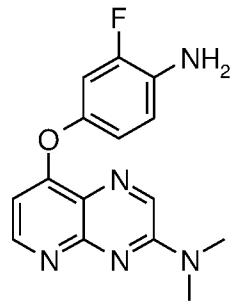


Застосовували Спосіб Е1 із трет-бутил-4-(2-аміно-3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)нафталін-1-ілкарбаматом, одержуючи цільову сполуку у виді блідо-рожевої твердої речовини (207 мг, 0,648 ммоль, 75 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 5,76 (уш, 2H, NH₂), 6,14 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=5,6$ Гц), 6,70 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=8,1$ Гц), 7,07 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=8,1$ Гц), 7,39-7,44 (м, 2H, $N_{\text{аром}}$), 7,62 (дд, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=7,5$ Гц, $J=2,0$ Гц), 7,80 (д, 1H, $N_{\text{ру}}$, $J=5,6$ Гц), 8,14 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=7,5$ Гц), 12,50 (с, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 105,15, 106,46, 118,43, 118,59, 120,93, 122,97, 123,42, 124,32, 126,15, 126,78, 139,07, 142,66, 142,84, 143,56, 151,49, 152,72, 158,57. РХ-МС (m/z): 320 (M+H, 100).

Синтез 67

8-(4-Аміно-3-фторфенокси)-N,N-диметилпіrido[2,3-*b*]піразин-3-амін

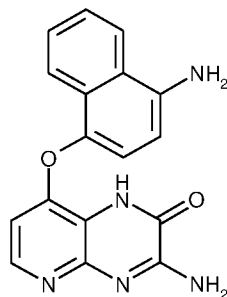


Застосовували Спосіб Е1 із трет-бутил-4-(3-(диметиламіно)піридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)-2-фторфенілкарбаматом, одержуючи неочищений продукт (5 % ТБАФ) у виді бежевої твердої речовини, яку застосовували на наступних стадіях. Вихід: 128 мг (78 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 3,27 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 5,15 (с, 2H, NH_2), 6,47 (д, $J=5,2$, 1H, H_{Py}), 6,80-6,88 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,01 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,52 (д, $J=5,2$, 1H, H_{Py}), 8,69 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$); ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.): -131,3; РХ-МС (m/z): 300,1 ($\text{M}+\text{H}$, 100), к. т. = 1,29 хв.

Синтез 68

3-Аміно-8-(4-амінонафталін-1-ілокси)піридо[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он:

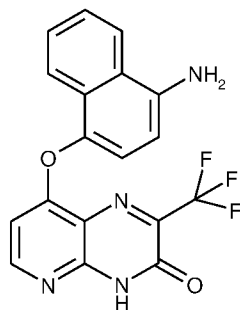


Застосовували Спосіб Е1 із трет-бутил-4-(3-аміно-2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)нафталін-1-ілкарбаматом, одержуючи цільову сполуку у виді блідо-рожевої твердої речовини (198 мг, 0,620 ммоль, 60 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 5,80 (уш, 2H, NH_2), 6,14 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=5,5$ Гц), 6,70 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,2$ Гц), 7,13 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,1$ Гц), 7,42-7,44 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,68 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,2$ Гц), 7,93 (д, 1H, H_{Py} , $J=5,5$ Гц), 8,15 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=7,2$ Гц), 12,28 (с, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 103,72, 106,23, 113,28, 118,67, 121,16, 122,88, 123,32, 124,38, 126,16, 126,78, 138,63, 143,06, 144,24, 146,42, 150,93, 152,39, 154,68. РХ-МС (m/z): 320 ($\text{M}+\text{H}$, 100).

Синтез 69

8-(4-Амінонафталін-1-ілокси)-2-(трифторметил)піридо[2,3-*b*]піразин-3(4H)-он:

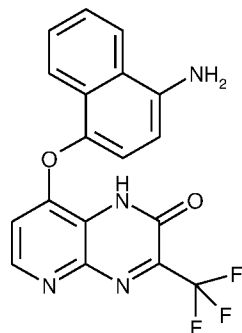


Застосовували Спосіб Е1 із трет-бутил-4-(3-оксо-2-(трифторметил)-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)нафталін-1-ілкарбаматом, одержуючи цільову сполуку у виді блідо-жовтої твердої речовини (56 мг, 0,150 ммоль, 66 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 5,91 (уш, 2H, NH_2), 6,30 (д, 1H, H_{Py} , $J=5,7$ Гц), 6,73 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,2$ Гц), 7,19 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,2$ Гц), 7,41-7,48 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,59 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,5$ Гц), 8,19 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,0$ Гц), 8,32 (д, 1H, H_{Py} , $J=5,7$ Гц), 13,46 (с, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 105,28, 106,21, 116,39, 118,80, 120,63, 121,09, 123,14, 123,28, 124,50, 126,31, 126,55, 137,91, 142,76 (CF_3), 143,69, 146,74, 153,37, 154,68, 163,25. РХ-МС (m/z): 373 ($\text{M}+\text{H}$, 100).

Синтез 69А

8-(4-Амінонафталін-1-ілокси)-3-(трифторметил)піридо[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он:



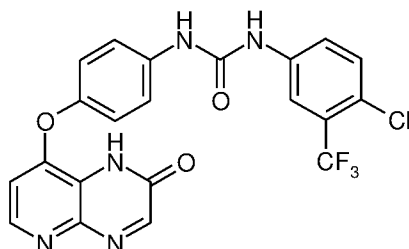
Застосовували Спосіб Е1 із трет-бутил-4-(2-оксо-3-(трифторметил)-1,2-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)нафталін-1-ілкарбаматом, одержуючи цільову сполуку у виді жовтої твердої речовини (222 мг, 0,596 ммоль, 53 %).

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м. д.), J (Гц): 5,89 (уш, 2H, NH₂), 6,57 (д, 1H, H_{аром}, J=5,2 Гц), 6,73 (д, 1H, H_{аром}, J=8,1 Гц), 7,17 (д, 1H, H_{аром}, J=8,1 Гц), 7,41-7,47 (м, 2H, H_{аром}), 7,67 (д, 1H, H_{аром}, J=7,8 Гц), 8,17 (д, 1H, H_{аром}, J=7,7 Гц), 6,26 (д, 1H, H_{аром}, J=5,2 Гц), 13,54 (с, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м. д.), J (Гц): 118,80, 119,18, 121,09, 121,38, 123,12, 123,47, 124,58, 126,43, 126,49, 131,55, 138,40, 141,98, 143,55, 146,04, 153,36, 155,01. РХ-МС (m/z): 373 (M+H, 100).

(VI) Сечовини із загальних проміжних сполук

Синтез 70

1-(4-Хлор-3-(трифторметил)феніл)-3-(4-(2-оксо-1,2-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-042)

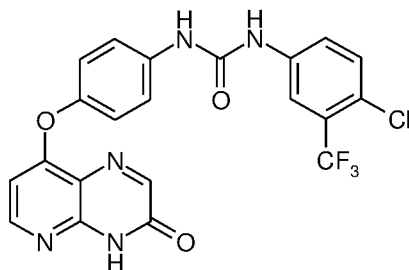


Спосіб F1 (видалення захисної групи Вос і сполучення з ізоціанатом, проведені в одному реакційному посуді): трет-бутил-4-(2-оксо-1,2-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат (0,240 г, 0,67 ммоль) розчиняли в трифтороцтовій кислоті (2 мл) і перемішували одержаний розчин при кімнатній температурі в атмосфері аргону протягом 2 год. Випарювали розчинник у вакуумі й розчиняли одержану темну олію в ТГФ (3 мл) і триетиламіні (1 мл). Додавали за один прийом 1-хлор-4-ізоціанато-2-(трифторметил)бензол (0,180 г, 0,80 ммоль) і перемішували одержаний розчин протягом ночі при 45 °С в атмосфері Аг. Потім розчин охолоджували, випарювали й перекристалізували одержаний неочищений продукт із дихлорметану й діетилового ефіру, одержуючи цільову сполуку (15 мг, вихід 5 %) у виді коричневої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м. д.), J (Гц): 6,82 (д, 1H, J=5,5 Гц), 7,24 (д, 2H, J=8,9 Гц), 7,62 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,66 (дд, 1H, J=9,0, 2,6 Гц), 7,71 (д, 2H, J=8,9 Гц), 8,12 (д, 1H, J=2,6 Гц), 8,34 (д, 1H, J=5,5 Гц), 8,41 (с, 1H), 8,98 (уш, 1H), 9,18 (уш, 1H), 12,54 (уш, 1H); РХ-МС (m/z): 476(M+H, 100).

Синтез 71

1-(4-Хлор-3-(трифторметил)феніл)-3-(4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-020)

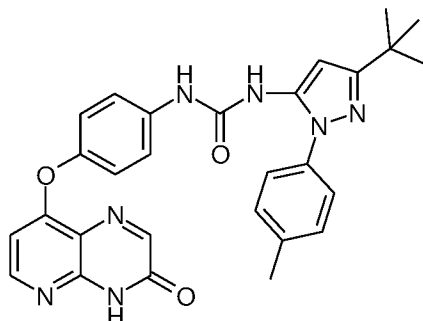


Застосовували Спосіб F1 із трет-бутил-4-(2-оксо-1,2-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбаматом й 4-хлор-3-трифторметилфенілізоціанатом, одержуючи цільову сполуку (вихід 83 %).

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м. д.), J (Гц): 6,53 (д, 1H, J=5,6 Гц), 7,18 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,58-7,70 (м, 4 H), 8,13 (д, 1H, 1,9 Гц), 8,19 (с, 1H), 8,34 (д, 1H, J=5,6 Гц), 9,14 (уш, 1H), 9,36 (уш, 1H), 12,88 (уш, 1H). РХ-МС (m/z): 476(M+H, 100).

Синтез 72

1-(3-Трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-в]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-016)

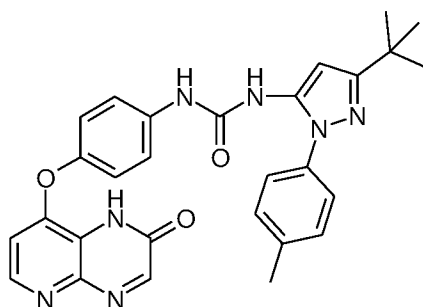


Застосовували Спосіб F1 із трет-бутил-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-в]піразин-8-ілокси)фенілкарбаматом й 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-п-толіл-1Н-піразолом, одержуючи цільову сполуку (вихід 55 %).

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,25 (с, 3H), 1,28 (с, 9H), 6,35 (с, 1H), 6,52 (д, 1H, J=5,4 Гц), 7,17 (д, 2H, J=9,0 Гц), 7,32-7,43 (система АВ, 4H), 7,51 (д, 2H, J=9,0 Гц), 8,17 (с, 1H), 8,32 (д, 1H, 5,4 Гц), 8,34 (уш, 1H), 9,12 (уш, 1H), 12,87 (уш, 1H); РХ-МС (m/z): 510 (M+H, 100).

Синтез 73

1-(3-Трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(4-(2-оксо-1,2-дигідропіrido[2,3-в]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-040)

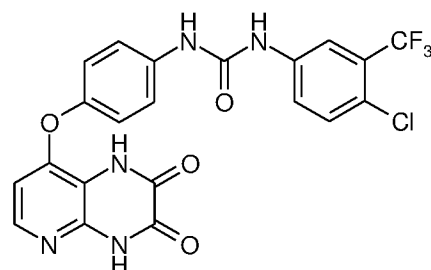


Застосовували Спосіб F1 із трет-бутил-4-(2-оксо-1,2-дигідропіrido[2,3-в]піразин-8-ілокси)фенілкарбаматом й 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-п-толіл-1Н-піразолом, одержуючи цільову сполуку (вихід 64 %).

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,27 (с, 3H), 1,29 (с, 9H), 5,41 (с, 1H), 6,07 (д, 1H, 5,8 Гц), 7,26 (д, 2H, 8,8 Гц), 7,32-7,41 (система АВ, 4H), 7,45 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,54 (д, 1H, 5,8 Гц), 8,28 (с, 1H), 8,30 (уш, 1H), 9,0 (уш, 1H), 10,12 (уш, 1H). РХ-МС (m/z): 510 (M+H, 100).

Синтез 74

1-(4-Хлор-3-(трифторметил)феніл)-3-(4-(2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіrido[2,3-в]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-050)

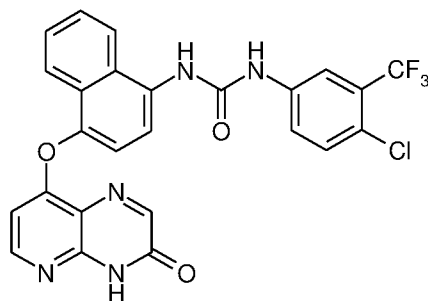


Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-амінофенокси)піrido[2,3-в]піразин-2,3(1H, 4H)-діоном й 4-хлор-3-трифторметилфенілізоціанатом, одержуючи цільову сполуку (вихід 38 %).

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 6,62 (д, 1H, J=5,3 Гц), 7,41 (д, 2H, J=8,6 Гц), 7,52 (д, 2H, J=8,6 Гц), 8,26 (д, 1H, J=5,3 Гц), 9,03 (уш, 1H), 9,41 (уш, 1H), 12,39 (уш, 1H), 12,98 (уш, 1H). РХ-МС (m/z): 492 (M+H, 100).

Синтез 75

1-(2-Фтор-5-(трифторметил)феніл)-3-(4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-в]піразин-8-ілокси)нафталін-1-іл)сечовина (AA-012)

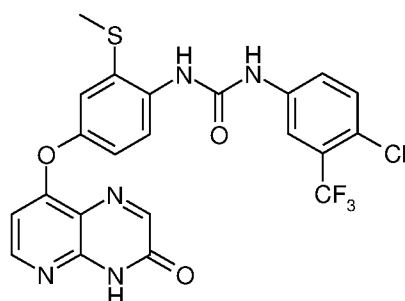


Застосовували Спосіб F1 із трет-бутил-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)нафталін-1-ілкарбаматом й 4-хлор-3-трифторметилфенілізоціанатом, одержуючи цільову сполуку (вихід 91 %).

^1H -ЯМР (CD_3OD), δ (м. д.), J (Гц): 6,72 (д, 1H, $J=5,7$ Гц), 7,46 (д, 1H, $J=7,4$ Гц), 7,42-7,63 (м, 4H), 7,82 (д, 1H, $J=7,4$ Гц), 7,91 (с, 1H), 7,99 (д, 1H, $J=3,0$ Гц), 8,20 (д, 1H, $J=8,3$ Гц), 8,27 (д, 1H, $J=5,7$ Гц), 8,51 (уш, 1H). РХ-МС (m/z): 526 ($M+H$, 100).

Синтез 79

1-(4-Хлор-3-(трифторметил)феніл)-3-(2-(метилтіо)-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-023)

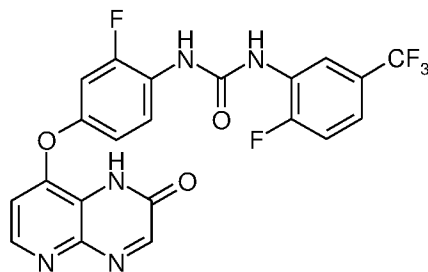


Застосовуючи Спосіб F2 з 8-(4-аміно-3-(метилтіо)фенокси)піrido[2,3-*b*]піразин-3(4H)-оном й 4-хлор-3-трифторметилфенілізоціанатом, одержуючи цільову сполуку (48 мг, 92 %) у виді біло-білого порошку.

^1H -ЯМР (DMCO-d_6), δ (м. д.), J (Гц): 2,47 (с, 3H, CH_3); 6,61 (д, 1H, H_{Py} , $J=5,6$ Гц), 7,07 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,8$ Гц, $J=2,6$ Гц), 7,26 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=2,6$ Гц), 7,62 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,86 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,7$ Гц), 8,11 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,18 (с, 1H, NH або CH), 8,21 (с, 1H, NH або CH), 8,36 (д, 1H, H_{Py} , $J=5,6$ Гц), 9,75 (с, 1H, NH або CH), 12,89 (с, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6), δ (м. д.), J (Гц): 15,6, 106,1, 116,4, 117,9, 118,2, 119,7, 121,6, 122,7, 123,4, 123,7, 124,2, 126,6, 131,9, 133,6, 139,2, 145,3, 150,0, 150,9, 152,0, 152,4, 156,4, 160,7. РХ-МС (m/z): 522 ($M+H$, 100), к. т. = 5,24 хв.

Синтез 80

1-(2-Фтор-5-(трифторметил)феніл)-3-(2-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-023)



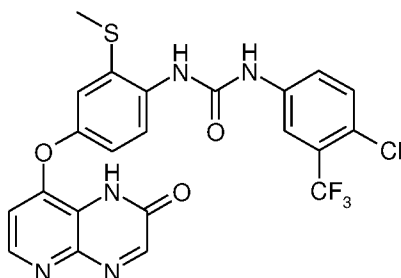
Спосіб F2: Розчин 8-(4-аміно-3-фторфенокси)піrido[2,3-*b*]піразин-2(1H)-ону (21,4 мг, 78,6 мкмоль) у сухому ДМСО (1 мл) в атмосфері Ar обробляли 2-фтор-5-трифторфенілізоціанатом (11,5 мкл, 80 мкмоль) і перемішували одержаний біло-жовтий розчин при КТ. Через 3 год. розчин розбавляли H_2O (20 мл) і відокремлювали фільтруванням одержаний осад. Промивання толуолом (3×20 мл) призводило до одержання цільової сполуки у виді бежевого порошку. Вихід: 30 мг (81 %).

^1H -ЯМР (DMCO-d_6), δ (м. д.), J (Гц): 6,94 м. д. (д, 1H, $J=5,5$ Гц, H_{Py}), 7,09 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,32 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,40 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,50 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,23 (т, $J=8,1$ Гц, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,37 (д, $J=5,5$ Гц, H_{Py}), 8,40 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,63 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 9,23 (с, 1H, NH), 9,38 (с, 1H, NH), 12,58 (уш с, 1H, NHAr); ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6), δ (м. д.), J (Гц): 108,5, 110,4, (д, $J_{\text{FC}}=22$ Гц), 116,1 (д, $J_{\text{FC}}=21$ Гц), 116,5 (м), 119,5 (уш), 121,9, 122,8, 124,6 (д, $J_{\text{FC}}=11$ Гц), 125,0, 125,4 (д, $J_{\text{FC}}=30$ Гц), 128,5, 144,4 (уш), 145,3, 148,7 (д, $J_{\text{FC}}=10$ Гц), 151,4, 152,0, 152,3 (уш), 152,4 (д, $J_{\text{FC}}=246$ Гц), 153,5 (д, $J_{\text{FC}}=248$ Гц), 155,0, 155,4 (уш); ^{19}F ЯМР (470 МГц, DMCO-d_6): $\delta=-60,7, -123,9, -125,2$ м. д.; РХ-МС (m/z): 478,1 ($M+H$, 100), к. т. = 4,89 хв; МСВР (3,38 хв):

m/z обчисл. для C₂₁H₁₃F₅N₅O₃ [M+H⁺]: 478,09331; знайдено: 478,09355.

Синтез 81

1-(4-Хлор-3-(трифторметил)феніл)-3-(2-(метилтіо)-4-(2-оксо-1,2-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-045)

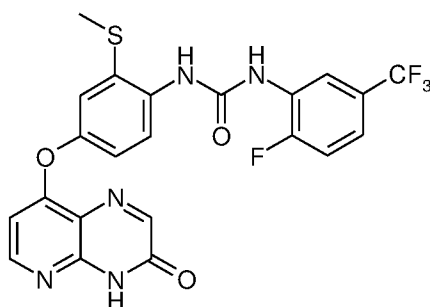


Застосовуючи Спосіб F2 з 8-(4-аміно-3-(метилтіо)фенокси)піrido[2,3-*b*]піразин-2(1H)-оном й 4-хлор-3-трифторметилфенілізоціанатом, одержували цільову сполуку (15 мг, 29 %) у виді блідо-коричневого порошку.

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м. д.), J (Гц): 2,47 (с, 3H, CH₃); 6,90 (д, 1H, H_{Py}, J=5,3 Гц), 7,10 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц, J=2,4 Гц), 7,29 (д, 1H, H_{аром}, J=2,4 Гц), 7,63 (м, 2H, H_{аром}), 7,87 (д, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц), 8,11 (м, 1H, H_{аром}), 8,22 (с, 1H, NH або CH), 8,36 (м, 1H, H_{Py}), 8,42 (с, 1H, NH або CH), 9,76 (с, 1H, NH або CH), 12,57 (с, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м. д.), J (Гц): 15,7, 110,0, 116,4, 118,0, 119,9, 122,2, 122,7, 123,4, 124,1, 126,7, 131,6, 131,9, 133,7, 138,8, 139,2, 149,8, 152,4. РХ-МС (m/z): 522 (M+H, 100), к. т. = 5,10 хв.

Синтез 82

1-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)-3-(2-(метилтіо)-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-024)

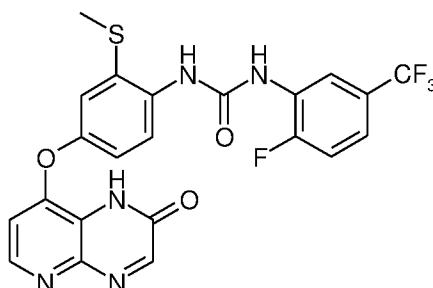


Застосовуючи Спосіб F2 з 8-(4-аміно-3-(метилтіо)фенокси)піrido[2,3-*b*]піразин-3(4H)-оном й 2-фтор-5-трифторметилфенілізоціанатом, одержували цільову сполуку (26 мг, 62 %) у виді порошку.

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м. д.), J (Гц): 2,48 (с, 3H, CH₃), 6,61 (д, 1H, H_{Py}, J=5,6 Гц), 7,06 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,6 Гц, J=2,3 Гц), 7,24 (д, 1H, H_{аром}, J=2,3 Гц), 7,39 (м, 1H, H_{аром}), 7,49 (м, 1H, H_{аром}), 7,85 (д, 1H, H_{аром}, J=8,7 Гц), 8,18 (с, 1H, NH або CH), 8,36 (д, 1H, H_{Py}, J=5,6 Гц), 8,64 (м, 1H, H_{аром}), 8,68 (с, 1H, NH або CH), 9,53 (с, 1H, NH або CH), 12,90 (с, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м. д.), J (Гц): 15,3, 106,1, 115,9, 116,1, 116,7, 117,6, 118,2, 119,2, 122,7, 125,1, 125,4, 128,6, 132,2, 133,2, 145,4, 150,1, 150,9, 152,0, 152,4, 154,4, 156,3, 160,7. РХ-МС (m/z): 506 (M+H, 100), к. т. = 4,85 хв.

Синтез 83

1-(2-Фтор-5-(трифторметил)феніл)-3-(2-(метилтіо)-4-(2-оксо-1,2-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-046)



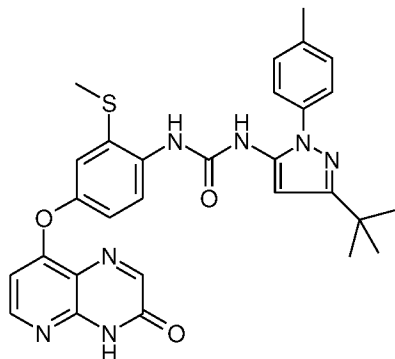
Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-аміно-3-(метилтіо)фенокси)піrido[2,3-*b*]піразин-2(1H)-оном й 2-фтор-5-трифторметилфенілізоціанатом, одержуючи цільову сполуку (37 мг, 73 %) у виді порошку.

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м. д.), J (Гц): 2,48 (с, 3H, CH₃), 6,89 (д, 1H, H_{Py}, J=5,3 Гц), 7,09 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц, J=2,5 Гц), 7,26 (д, 1H, H_{аром}, J=2,5 Гц), 7,39 (м, 1H, H_{аром}), 7,50 (м, 1H, H_{аром}), 7,85 (д, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц), 8,36 (д, 1H, H_{Py}, J=5,2 Гц), 8,42 (с, 1H, NH або CH), 8,64 (м, 1H, H_{аром}), 8,69 (с, 1H, NH

або СН), 9,54 (с, 1Н, NH або СН), 12,60 (с, 1Н, NH). ¹³С-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 15,4, 110,0, 115,9, 116,1, 116,7, 117,7, 119,1, 119,4, 122,7, 124,8, 125,1, 125,4, 128,5, 132,0, 133,3, 145,3, 149,9, 152,4, 154,5. РХ-МС (m/z): 506 (M+H, 100), к. т. = 5,00 хв.

Синтез 84

1-(3-Трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(2-(метилтіо)-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-б]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-017)

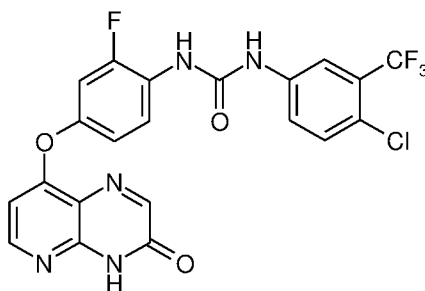


Застосовуючи Спосіб F2 з 8-(4-аміно-3-(метилтіо)феноксипіrido[2,3-б]піразин-3(4Н)-оном і трет-бутил-5-ізоціанато-1-п-толіл-1Н-піразолом, одержуючи цільову сполуку (5 мг, 8 %) у виді білого порошку після очищення на силікагелі (елюент: ДХМ/ЕtОAc: 1/1, R_f=0,57).

¹Н-ЯМР (CDCl₃), δ (м. д.), J (Гц): 1,31 (с, 9Н, трет-Бу), 2,23 (с, 3Н, СН₃), 2,31 (с, 3Н, SСН₃), 6,30 (с, 1Н), 6,36 (с, 1Н), 6,49 (д, 1Н, Н_{Py}, J=5,8 Гц), 7,02 (дд, 1Н, Н_{аром}, J=8,9 Гц, J=2,7 Гц), 7,19 (м, 4Н, Н_{аром}), 7,31 (д, 1Н, Н_{аром}, J=8,3 Гц), 7,81 (с, 1Н, NH або СН), 8,16 (д, 1Н, Н_{аром}, J=8,9 Гц), 8,26 (с, 1Н, NH або СН), 8,30 (д, 1Н, Н_{Py}, J=5,8 Гц), 11,37 (с, 1Н, NH). РХ-МС (m/z): 556 (M+H, 100).

Синтез 85

1-(4-Хлор-3-(трифторметил)феніл)-3-(2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-б]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-025)

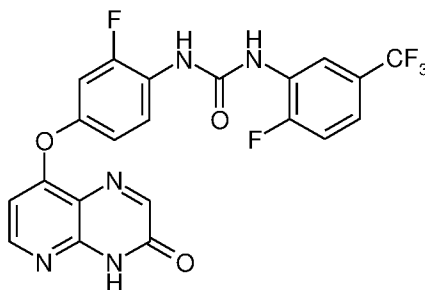


Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-аміно-3-фторфеноксипіrido[2,3-б]піразин-3(4Н)-оном й 3-трифторметил-4-хлорфенілізоціанатом, одержуючи цільову сполуку, вихід: 88 %.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 6,67 м. д. (д, 1Н, J=5,5 Гц, Н_{Py}), 7,06 (д, 1Н, Н_{аром}), 7,30 (д, 1Н, Н_{аром}), 7,66 (м, 2Н, Н_{аром}), 8,12 (м, 2Н, Н_{аром}), 8,17 (с, 1Н, Н_{аром}), 8,38 (д, J=5,5 Гц, Н_{Py}), 8,88 (с, 1Н, NH), 9,92 (с, 1Н, NH), 12,91 (уш с, 1Н, NHAr); ¹⁹F ЯМР (470 МГц, ДМСО-d₆): δ=-61,5, -124,2 м. д.; РХ-МС (m/z): 494.1 (M+H, 100), к. т. = 5,24 хв; МСВР (6,17 хв): m/z обчисл. для C₂₁H₁₃Cl₄N₅O₃ [M+H⁺]: 494,06376; знайдено: 494,06335.

Синтез 86

1-(2-Фтор-5-(трифторметил)феніл)-3-(2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-б]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-026)



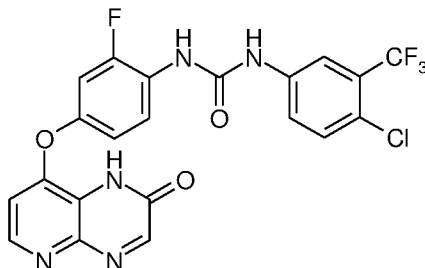
Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-аміно-3-фторфеноксипіrido[2,3-б]піразин-3(4Н)-оном й 2-фтор-5-трифторметилфенілізоціанатом, одержуючи цільову сполуку, вихід = 80 %.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 6,67 м. д. (д, 1Н, J=5,5 Гц, Н_{Py}), 7,08 (м, 1Н, Н_{аром}), 7,34 (м, 1Н, Н_{аром}), 7,40 (м, 1Н, Н_{аром}), 7,51 (м, 1Н, Н_{аром}), 8,17 (с, 1Н, Н_{аром}), 8,23 (т, J=8,1 Гц, Н_{аром}), 8,38 (д, J=5,5 Гц,

^1H ЯМР, 8,64 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 9,20 (с, 1H, NH), 9,35 (с, 1H, NH), 12,91 (уш с, 1H, NHAr); ^{19}F ЯМР (470 МГц, DMCO-d_6): $\delta = -60,8, -124,0, 125,2$ м. д.; РХ-МС (m/z): 478,1 (M+H, 100), к. т. = 5,04 хв.; МСВР (3,38 хв): m/z обчисл. для $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_3$ [M+H⁺]: 478,09331; знайдено: 478,09355.

Синтез 87

1-(4-Хлор-3-(трифторметил)феніл)-3-(2-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигідропіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-048)

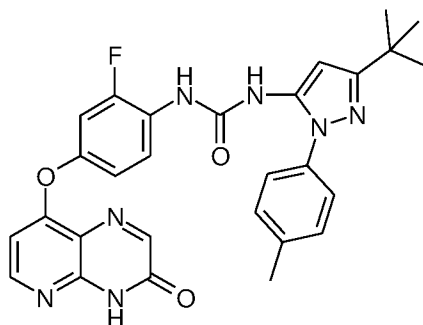


Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-аміно-3-фторфеноксі)піrido[2,3-b]піразин-2(1H)-оном й 3-трифторметил-4-хлорфенілізоціанатом, одержуючи цільову сполуку у виді бежевого порошку. Вихід: 60 мг (79 %).

^1H -ЯМР (DMCO-d_6), δ (м. д.), J (Гц): 6,93 м. д. (д, J=5,5 Гц, 1H, H_{Py}), 7,08 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,30 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,64 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,12 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,37 (д, J=5,5 Гц, 1H, H_{Py}), 8,41 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,78 (с, 1H, NH), 9,57 (с, 1H, NH), 12,58 (уш с, 1H, NHAr); ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6), δ (м. д.), J (Гц): 116,5, 108,6 110,4 м. д. (д, $J_{\text{FC}}=23$ Гц), 154,9 (уш), 116,6 (д, $J_{\text{FC}}=6$ Гц), 121,7, 122,6, 123,0, 123,5, 123,8, 124,6 (д, $J_{\text{FC}}=11$ Гц), 125,3, 126,0, 126,8 (кв, $J_{\text{FC}}=30$ Гц), 128,5, 132,1, 139,1, 144,4 (уш), 145,3, 148,9 (д, $J_{\text{FC}}=10$ Гц), 152,2, 152,8 (д, $J_{\text{FC}}=248$ Гц); ^{19}F ЯМР (470 МГц, DMCO-d_6): $\delta = -61,5, -125,0$ м. д.; РХ-МС (m/z): 494,1 (M+H, 100), к. т. = 4,89 хв.; МСВР (3,38 хв): m/z обчисл. для $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_3$ [M+H⁺]: 478,09331; знайдено: 478,09355.

Синтез 88

1-(3-Трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-018)



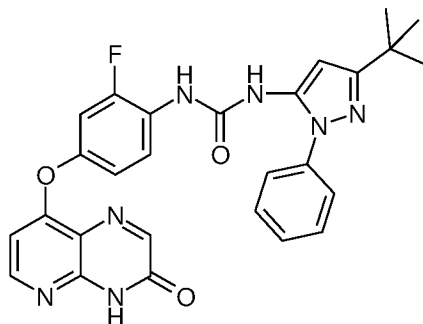
Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-аміно-3-фторфеноксі)піrido[2,3-b]піразин-3(4H)-оном й 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-п-толіл-1H-піразолом, одержуючи цільову сполуку у виді майже білої твердої речовини. Вихід: 35 мг (42 %).

^1H -ЯМР (DMCO-d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,28 м. д. (с, 9H, трет-Bu), 2,40 (с, 3H, CH_3), 6,39 (с, 1H, H_{Py}), 6,66 (д, J=5,6 Гц, 1H, H_{Py}), 7,41-7,29 (м, 5H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,06 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,21-8,17 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,38 (д, J=5,6 Гц, 1H, H_{Py}), 8,79 (с, 1H, NH), 9,00 (с, 1H, NH), 12,93 (уш с, 1H, NH $_{\text{аром}}$); ^{19}F ЯМР (470 МГц, DMCO-d_6): $\delta = -125,2$ м. д.;

РХ-МС (m/z): 528,1 (M+H, 100), к. т. = 5,07 хв.; МСВР (6,12 хв): m/z обчисл. для $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FN}_7\text{Na}_3$ [M+Na⁺]: 514,09090; знайдено: 514,09051.

Синтез 89

1-(3-Трет-бутил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)-3-(2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-019)



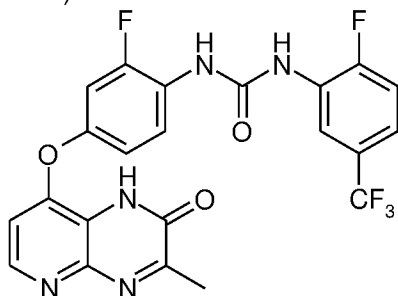
Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-аміно-3-фторфеноксипіридо[2,3-*b*]піразин-3(4Н)-оном й 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-феніл-1Н-піразолом, одержуючи цільову сполуку.

Вихід 50 мг (60 %) твердої речовини кремового кольору.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,28 м. д. (с, 9Н, трет-Бу), 6,40 (с, 1Н, H_{pyr}), 6,66 (д, $J=5,6$ Гц, 1Н, H_{py}), 7,04 (м, 1Н, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,29 (м, 1Н, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,42 (м, 1Н, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,55-7,53 (м, 4Н, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,17-8,16 (м, 2Н, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,37 (д, $J=5,6$ Гц, 1Н, H_{py}), 8,83 (с, 1Н, NH), 8,98 (с, 1Н, NH), 12,90 (уш с, 1Н, NHAr); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 30,2, 32,0, 95,1, 106,5, 108,5 (д, $J_{\text{FC}}=22$ Гц), 116,4 (д, $J_{\text{FC}}=3$ Гц), 118,4, 121,8, 124,4, 124,9 (д, $J_{\text{FC}}=12$ Гц), 127,4, 129,3, 136,9, 138,4, 145,5, 148,6 (д, $J_{\text{FC}}=10$ Гц), 151,2, 151,3, 152,2, 152,3 (д, $J_{\text{FC}}=245$ Гц), 153,3, 156,4, 160,5, 160,8, 171,2; ^{19}F ЯМР (470 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = -125,2$ м. д.; РХ-МС (m/z): 514,2 ($\text{M}+\text{H}$, 100), к. т. = 4,93 хв; МСВР (5,95 хв): m/z обчисл. для $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_7\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 514,19974; знайдено: 514,19964.

Синтез 90

1-(2-Фтор-4-(3-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)феніл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовина (AA-049)

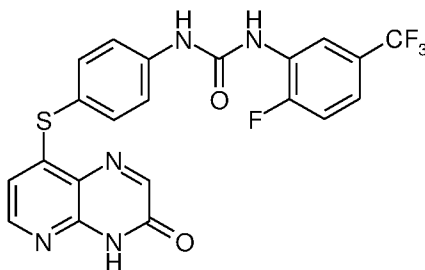


Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-аміно-3-фторфеноксипіридо[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-оном й 2-фтор-5-трифторметилфенілізоціанатом, одержуючи цільову сполуку; вихід = 85 %.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 2,49 м. д. (с, 3Н, CH_3), 6,89 (д, 1Н, $J=5,6$ Гц, H_{pyr}), 7,08 (м, 1Н, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,32 (м, 1Н, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,41 (м, 1Н, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,53 (м, 1Н, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,23 (т, 1Н, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,33 (д, $J=5,6$ Гц, 1Н, H_{py}), 8,64 (м, 1Н, $\text{H}_{\text{аром}}$), 9,19 (с, 1Н, NH), 9,35 (с, 1Н, NH), 12,42 (уш с, 1Н, $\text{NH}_{\text{аром}}$); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 28,0, 79,4, 106,8, 109,0, 116,0, 118,5, 123,9, 125,8, 145,6, 150,5, 151,2, 152,2, 153,1, 156,4, 160,3; ^{19}F ЯМР (470 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = -60,7, -124,0, -125,3$ м. д.; РХ-МС (m/z): 492,1 ($\text{M}+\text{H}$, 100), к. т. = 4,98 хв; МСВР (6,04 хв): m/z обчисл. для $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_5\text{Na}_3$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 514,09090; знайдено: 514,09051.

Синтез 91

1-(2-Фтор-5-(трифторметил)феніл)-3-(4-(3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілтіо)феніл)сечовина (AA-027)



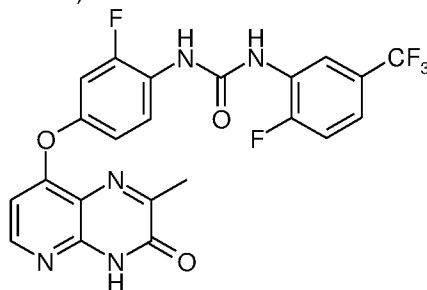
Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-амінофенілтіо)піридо[2,3-*b*]піразин-3(4Н)-оном (36,7 мг, 136 мкмоль) і 2-фтор-5-трифторметилфенілізоціанатом (22,5 мкл, 136 мкмоль) одержуючи цільову сполуку. Вихід: 53 мг (82 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 6,40 (д, $J=5,3$, 1Н, H_{py}), 7,43 (м, 1Н, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,52 (м, 1Н, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,60 (д, $J=8,3$, 2Н, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,70 (д, $J=8,3$, 2Н, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,20-8,22 (м, 2Н, H_{py}), 8,62 (м, 1Н, $\text{H}_{\text{аром}}$), 9,03 (д, $^4J_{\text{FH}}=2,6$, 1Н, NH), 9,53 (с, 1Н, NH), 12,87 (уш с, 1Н, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 114,6,

116,2 (д, $J_{FC}=21,1$), 116,8 (м), 119,6, 119,7, 122,8, 123,0, 125,1 (д, $J_{FC}=40$), 125,4 (м), 128,4 (д, $J_{FC}=11,1$), 136,9, 141,2, 143,4, 150,0, 151,0, 152,0, 152,4, 153,6 (д, $J_{FC}=21,1$), 156,8; РХ-МС (m/z): 476,0 (M+H, 100), к. т. = 5,42 хв; МСВР (6,53 хв): m/z обчисл. для $C_{21}H_{14}F_4N_5O_2S$ [M+H⁺]: 476,07988; знайдено: 476,07980.

Синтез 92

1-(2-Фтор-4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)феніл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовина (AA-028)

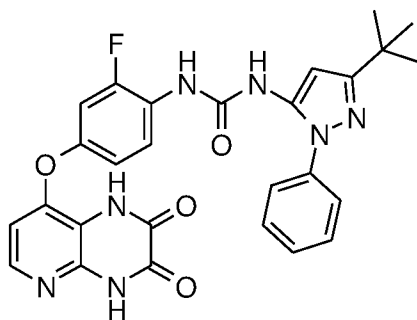


Застосовували Спосіб F2 з 2-фтор-5-трифторметилфенілізоціанатом й 8-(4-аміно-3-фторфенокси)-2-метилпіrido[2,3-b]піразин-3(4H)-оном, одержуючи цільову сполуку, вихід 81 %.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 2,43 (с, 3H, CH₃), 6,60 (д, J=5,4, 1H, H_{Py}), 7,07 (м, 1H, H_{аром}), 7,33 (м, 1H, H_{аром}), 7,41 (м, 1H, H_{аром}), 7,51 (м, 1H, H_{аром}), 8,24 (м, 1H, H_{аром}), 8,29 (м, 1H, H_{аром}), 8,64 (д, J=5,4, 1H, H_{Py}), 9,20 (с, 1H, NH), 9,35 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆): δ=160,3, 156,4, 153,1, 152,2, 151,2, 150,5, 145,6, 125,8, 123,9, 118,5, 116,0, 109,0, 106,8, 79,4, 28,0 м. д.; ¹⁹F ЯМР (470 МГц, ДМСО-d₆): δ=-60,7, -124,0, -125,3 м. д.; РХ-МС (m/z): 492,1(M+H, 100), 5,17 хв; МСВР (7,15 хв): m/z обчисл. для $C_{22}H_{14}F_5N_5O_3$ [M+H⁺]: 492,10896; знайдено: 492,10843.

Синтез 93

1-(3-Трет-бутил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)-3-(4-(2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)-2-фторфеніл)сечовина (AA-091)

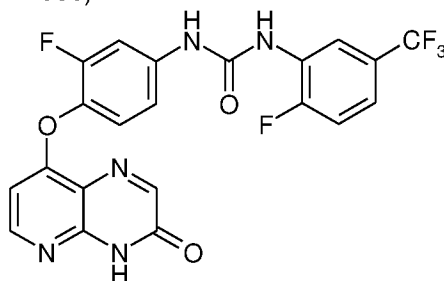


Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-аміно-3-фторфенокси)піrido[2,3-b]піразин-2,3(1H, 4H)-діоном (50 мг, 173 мкмоль) і розчином 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-феніл-1H-піразолу (5,7 мл 61 мМ розчину в CH₂Cl₂, 347 мкмоль), одержуючи цільову сполуку у виді білої твердої речовини. Вихід: 65 мг (71 %).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,28 (с, 9H, трет-Бу), 6,38 (с, 1H, H_{піразол}), 6,57 (д, 1H, J=5,3, H_{Py}), 7,00 (м, 1H, H_{аром}), 7,22 (м, 1H, H_{аром}), 7,42 (м, 1H, J=8,3, H_{аром}), 7,54 (м, 4H, H_{аром}), 7,96 (д, 1H, J=5,3, H_{Py}), 8,11 (м, 1H, H_{аром}), 9,05 (с, 1H, NH), 9,10 (с, 1H, H_{аром}), 11,91 (уш с, 1H, NH), 12,40 (уш с, 1H, NH); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J(Гц): 30,2, 32,0, 95,7, 108,2 (д, $J_{FC}=22,4$), 112,5, 116,1, 121,8, 124,3, 124,6 (д, $J_{FC}=10,7$), 127,3, 129,2, 136,9, 138,5, 140,6, 143,2, 148,7 (д, $J_{FC}=9,8$), 150,3, 151,6, 152,3 (д, $J_{FC}=245$), 154,8, 156,0, 160,8; ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.): -124,4; РХ-МС (m/z): 531,1 (M+H, 100), к. т. = 2,54 хв; МСВР (3,07 хв): m/z обчисл. для $C_{27}H_{25}FN_7O_4$ [M+H⁺]: 530,19466; знайдено: 530,19433.

Синтез 94

1-(3-Фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)феніл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовина (AA-086)



Застосовуючи Спосіб F2 з 8-(4-аміно-2-фторфенокси)піrido[2,3-b]піразин-3(4H)-оном (50 мг, 0,18

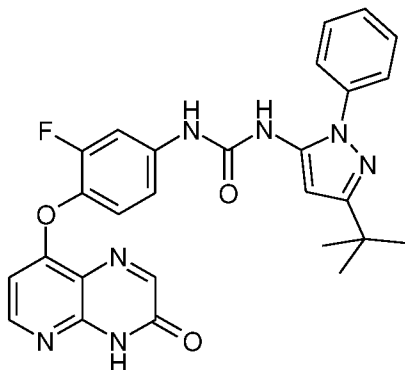
ммоль), одержували цільову сполуку (42 мг, 49 %) у виді коричневого порошку.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 6,60 (д, 1H, H_{Py} , J=5,7 Гц), 7,27-7,30 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,44-7,49 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,53-7,57 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,81 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=12,9 Гц, J=2,3 Гц), 8,24 (с, 1H, NH або CH), 8,39 (д, 1H, H_{Py} , J=5,7 Гц), 8,63 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=7,4 Гц й J=2,0 Гц), 9,04 (с, 1H, NH або CH), 9,54 (с, 1H, NH або CH), 13,00 (с, 1H, NH).

^{19}F -ЯМР (δ , м. д., ДМСО- d_6): -60,06, -123,20, -128,06. РХ-МС (m/z): 478 (M+H, 100), к. т. = 2,65 хв. МСВР (EI): m/z (M+H, 100) обчисл. для $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_3$: 478,0933; знайдено: 478,0929.

Синтез 95

1-(3-Трет-бутил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)-3-(3-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-087)

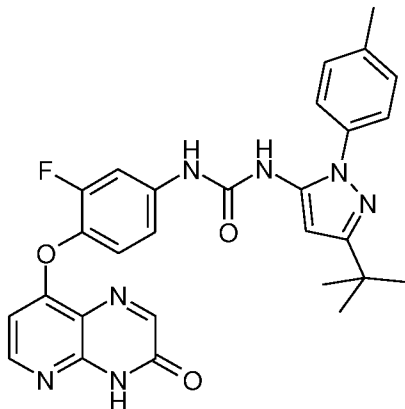


Застосовуючи Спосіб F2 з 8-(4-аміно-2-фторфеноксі)піrido[2,3-b]піразин-3(4H)-оном (50 мг, 0,18 ммоль), одержували цільову сполуку (26 мг, 28 %) у виді коричневого порошку.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,32 (с, 9H, трет-Бу), 6,43 (с, 1H, CH), 6,58 (д, 1H, H_{Py} , J=5,5 Гц), 7,21-7,25 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,37 (т, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=9,0 Гц), 7,43-7,48 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,56-7,59 (м, 4H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,74 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=13,2 Гц, J=2,0 Гц), 8,23 (с, 1H, NH або CH), 8,38 (д, 1H, H_{Py} , J=5,3 Гц), 8,57 (с, 1H, NH або CH), 9,41 (с, 1H, NH або CH), 12,99 (с, 1H, NH). ^{19}F -ЯМР (δ , м. д., ДМСО- d_6): -128,21. РХ-МС (m/z): 514 (M+H, 100), к. т. = 2,61 хв. МСВР (EI): m/z (M+H, 100) обчисл. для $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_7\text{O}_3$: 514,1997; знайдено: 514,2001.

Синтез 96

1-(3-Трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(3-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-088)

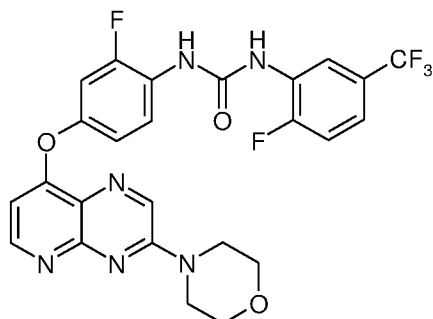


Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-аміно-2-фторфеноксі)піrido[2,3-b]піразин-3(4H)-оном (50 мг, 0,18 ммоль), одержуючи цільову сполуку (26 мг, 27 %) у виді коричневого порошку.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,32 (с, 9H, трет-Бу), 2,41 (с, 3H, CH_3), 6,41 (с, 1H, CH), 6,58 (д, 1H, H_{Py} , J=5,7 Гц), 7,21-7,24 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,35-7,40 (м, 3H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,42-7,45 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,74 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=13,2 Гц, J=2,2 Гц), 8,23 (с, 1H, NH або CH), 8,38 (д, 1H, H_{Py} , J=5,7 Гц), 8,51 (с, 1H, NH або CH), 9,41 (с, 1H, NH або CH), 12,99 (с, 1H, NH). ^{19}F -ЯМР (δ , м. д., ДМСО- d_6): -128,21. РХ-МС (m/z): 528 (M+H, 100), к. т. = 2,67 хв. МСВР (EI): m/z (M+H, 100) обчисл. для $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FN}_7\text{O}_3$: 528,2153; знайдено: 528,2156.

Синтез 97

1-(2-Фтор-4-(3-морфолінопіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)феніл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовина (AA-054)

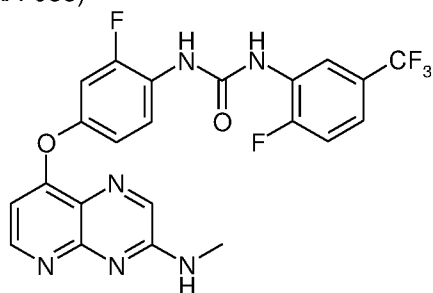


Спосіб F3: 2-Фтор-4-(3-морфолінопіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)анілін (29 мг, 85 мкмоль) розчиняли в сухому ТГФ (5 мл), одержуючи ясно-жовтий розчин. Додавали до зазначеного розчину 2-фтор-5-трифторметилфенілізоціанат (25 мкл, 170 мкмоль) і через 3 год. випарювали всі летучі складові. Одержану жовту олію розчиняли в CH_2Cl_2 й очищали колонковою хроматографією на силікагелі. Елюювання EtOAc давало продукт у виді жовтої смуги. Вихід: 44 мг (96 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 3,76 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3,84 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 6,70 (д, 1H, $J=5,3$, H_{Py}), 7,04 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,30 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,41 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,51 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,21 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,62-8,65 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}} + \text{H}_{\text{Py}}$), 8,84 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 9,18 (с, 1H, NH), 9,35 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 44,4, 65,9, 105,9, 108,3 (д, $J_{\text{FC}}=22,3$), 116,1 (д, $J_{\text{FC}}=20,7$), 116,3, 116,6, 119,5, 122,6, 122,8, 124,2 (д, $J_{\text{FC}}=10,7$), 125,0, 125,4 (м), 128,5 (д, $J_{\text{FC}}=11,4$), 136,3, 149,6 (д, $J_{\text{FC}}=10,4$), 152,1 (д, $J_{\text{FC}}=16,4$), 152,4 (д, $J_{\text{FC}}=245$), 153,4 (д, $J_{\text{FC}}=248$), 153,7, 153,9, 160,3; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.): -60,7, -124,0, -125,3; РХ-МС (m/z): 547,0 ($\text{M}+\text{H}$, 100), к. т. = 4,35 хв.; МСВР (6,65 хв): m/z обчисл. для $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_6\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 547,15116; знайдено: 547,15163.

Синтез 98

1-(2-Фтор-4-(3-(метиламіно)піrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)феніл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовина (AA-055)



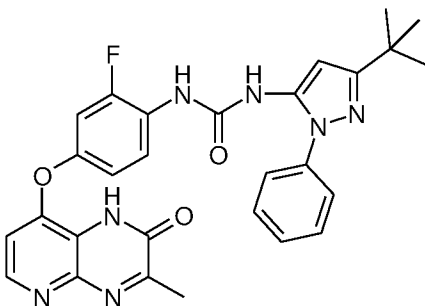
Застосовували Спосіб F2 з 2-фтор-5-(трифторметил)фенілізоціанатом й 8-(4-аміно-3-фторфенокси)-*N*-метилпіrido[2,3-*b*]піразин-3-аміном, одержуючи цільову сполуку у виді білої твердої речовини. Вихід: 56 мг (80 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 2,95 (д, $J=4,6$, 3H, NHCH_3), 6,61 (д, $J=5,4$, 1H, H_{Py}), 7,03 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,28 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,40 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,50 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,03 (уш кв, $J=4,6$, 1H, NHMe), 8,20 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,31 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,54 (д, $J=5,4$, 1H, H_{Py}), 8,64 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 9,17 (с, 1H, NH), 9,34 (с, 1H, NH);

^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 27,1, 105,3, 108,3 (д, $J_{\text{FC}}=22,3$), 116,1 (д, $J_{\text{FC}}=20,5$), 116,3 (д, $J_{\text{FC}}=2,6$), 116,6 (м), 119,4 (м), 122,0 (д, $J_{\text{FC}}=2,3$), 122,8, 125,0, 125,4 (м), 128,5 (д, $J_{\text{FC}}=11,4$), 139,6 (уш), 149,6 (д, $J_{\text{FC}}=10,3$), 152,0, 152,4 (д, $J_{\text{FC}}=245$), 152,8, 153,4, 153,4 (д, $J_{\text{FC}}=248$), 155,3, 160,4; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.): -60,8, -124,0, -125,3; РХ-МС (m/z): РХ-МС: m/z 491,0 ($\text{M}+\text{H}$, 100), к. т. = 1,87 хв.; МСВР (6,65 хв.): m/z обчисл. для $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_6\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 547,15116; знайдено: 547,15163.

Синтез 99

1-(3-Трет-бутил-1-феніл-1*H*-піразол-5-іл)-3-(2-фтор-4-(3-метил-2-оксо-1,2-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-041)

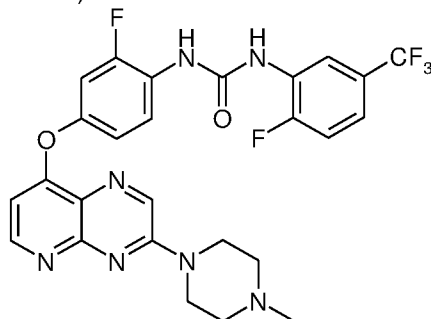


Застосовували Спосіб F3 з 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-феніл-1H-піразолом й 8-(4-аміно-3-фторфенокси)-3-метилпіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-оном.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,28 (с, 9H, трет-Бу), 2,49 (с, 3H, CH_3), 6,85 (с, 1H, H_{Py}), 6,85 (д, 1H, J=5,6 Гц, H_{Py}), 7,04 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,27 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,43 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,54 (м, 4H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,15 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,31 (д, J=5,6 Гц, 1H, H_{Py}), 8,83 (с, 1H, NH), 8,99 (с, 1H, NH), 12,40 (уш с, 1H, NHAr); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 21,0, 108,5 (д, $J_{\text{FC}}=21$), 109,7, 116,1 (д, $J_{\text{FC}}=6$), 116,6 (м), 119,5 (уш), 121,8 (м), 122,8, 124,5 (д, $J_{\text{FC}}=10,8$), 125,0, 125,4 (м), 128,1, 128,5 (д, $J_{\text{FC}}=11,4$), 143,9, 145,0, 148,8 (д, $J_{\text{FC}}=10,4$), 151,3, 152,0, 152,3 (д, $J_{\text{FC}}=246$), 153,4 (д, $J_{\text{FC}}=249$), 154,5; ^{19}F ЯМР (470 МГц, ДМСО- d_6): $\delta=-125,3$ м. д. РХ-МС (m/z): 528,1 (M+H, 100), к. т. = 4,97 хв; МСВР (6,04 хв): m/z обчисл. для $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_5\text{Na}_3$ [M+Na $^+$]: 514,09090; знайдено: 514,09051.

Синтез 100

1-(2-Фтор-4-(3-(4-метилпіперазин-1-іл)піrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)феніл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовина (AA-056)



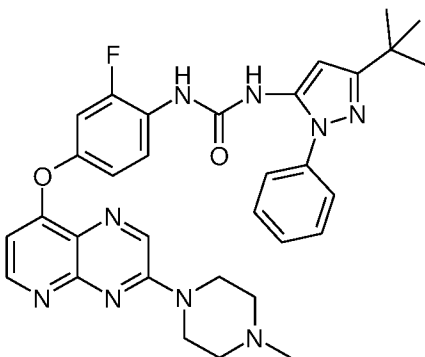
Застосовували Спосіб F3 з 2-фтор-5-(трифторметил)фенілізоціанатом й 2-фтор-4-(3-(4-метилпіперазин-1-іл)піrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)аніліном, одержуючи цільову сполуку у виді жовтої твердої речовини. Вихід: 30 мг (64 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 2,26 (с, 3H, CH_3), 2,48 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NMe}$), 3,86 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NMe}$), 6,68 (д, J=5,4, 1H, H_{Py}), 7,06 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,32 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,43 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,52 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,22 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,63 (д, J=5,4, 1H, H_{Py}), 8,66 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,86 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 9,19 (с, 1H, NH), 9,36 (с, 1H, NH);

^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 43,9, 45,7, 54,2, 105,8, 108,3 (д, $J_{\text{FC}}=22,3$), 116,1 (д, $J_{\text{FC}}=21,4$), 116,3 (д, $J_{\text{FC}}=2,6$), 116,6 (м), 119,5 (м), 122,0 (д, $J_{\text{FC}}=2,3$), 122,3, 125,0, 125,4 (м), 128,5 (д, $J_{\text{FC}}=11,4$), 136,4, 149,6, 149,7, 151,5, 152,4 (д, $J_{\text{FC}}=245$), 153,4, 153,4 (д, $J_{\text{FC}}=248$), 153,6, 153,8, 160,3; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.): -60,8, -124,0, -125,3 м. д.; РХ-МС (m/z): 560,1 (M+H, 100), к. т. = 3,18 хв; МСВР (6,65 хв.): m/z обчисл. для $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_6\text{O}_3$ [M+H $^+$]: 547,15116; знайдено: 547,15163.

Синтез 101

1-(3-Трет-бутил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)-3-(2-фтор-4-(3-(4-метилпіперазин-1-іл)піrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-053)



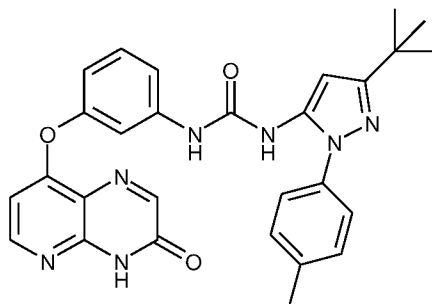
Застосовували Спосіб F3 з 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-феніл-1H-піразолом й 2-фтор-4-(3-(4-метилпіперазин-1-іл)піrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)аніліном, одержуючи цільову сполуку у виді твердої речовини кремового кольору. Вихід: 44 мг (77 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,28 (с, 9H, трет-Бу), 2,31 (уш, 3H, CH_3), 2,56 (уш, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NMe}$), 3,88 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NMe}$), 6,41 (с, 1H, H_{Py}), 6,66 (д, J=5,3, 1H, H_{Py}), 7,03 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,27 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,45 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,56 (м, 4H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,15 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,61 (д, J=5,3, 1H, H_{Py}), 8,86 (м, 2H, NH+ $\text{H}_{\text{аром}}$), 9,00 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 30,2, 32,0, 43,7, 45,3, 54,0, 95,2, 105,8, 108,3 (д, $J_{\text{FC}}=22,3$), 116,2 (д, $J_{\text{FC}}=2,6$), 121,8 (д, $J_{\text{FC}}=2,3$), 122,4, 124,4, 124,5 (д, $J_{\text{FC}}=11,8$), 127,3, 129,3, 136,4, 137,0, 138,5, 149,3 (д, $J_{\text{FC}}=10,6$), 151,4, 152,2, 152,4 (д, $J_{\text{FC}}=245$), 153,6, 153,8, 160,3, 160,8; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.): -60,8, -124,0, -125,3 м. д.; РХ-МС (m/z): 596,1 (M+H, 100), к. т. = 3,10 хв.; МСВР (6,65 хв): m/z обчисл. для $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_6\text{O}_3$ [M+H $^+$]: 547,15116; знайдено:

547,15163.

Синтез 102

1-(3-Трет-бутил-1-п-толил-1H-піразол-5-іл)-3-(3-(3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-b]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-006)

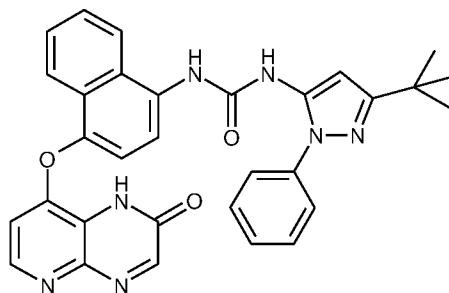


Застосовували Спосіб F2 з 8-(3-амінофенокси)піридо[2,3-b]піразин-3(4H)-оном й 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-п-толил-1H-піразолом, одержуючи цільову сполуку у виді білої твердої речовини (46 мг, 65 %).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,26 (с, 9H, трет-Bu), 2,36 (с, 3H, Me), 6,32 (с, 1H, H_{аром}), 6,58 (д, 1H, H_{py}, J=6,6 Гц), 6,82 (д, 1H, H_{аром}, J=6,8 Гц), 7,21 (д, 1H, H_{аром}, J=7,2 Гц), 7,30 – 7,43 (м, 6H, H_{аром}), 8,14 (с, 1H, H_{аром}), 8,35 (д, 1H, H_{py}, J=6,8 Гц), 8,74 (с, 1H, NH_{сечовина}), 9,30 (с, 1H, NH_{сечовина}), 12,88 (с, 1H, NH_{лактам}). ¹³C-ЯМР (δ, м. д., ДМСО-d₆): 20,55 (CH₃), 30,17 (трет-Bu), 31,96 (трет-Bu), 95,84, 99,49, 106,47, 109,65, 113,47, 115,03, 118,50, 124,15 (2*С), 129,30, 129,57 (2*С), 130,48, 136,12, 136,59, 136,84, 141,56, 151,00, 151,72, 152,06, 154,39, 160,41, 160,50. МСВР (EI): m/z [M+H] обчисл. для C₂₈H₂₇N₇O₃: 510,2248; знайдено: 510,2253.

Синтез 103

1-(3-Трет-бутил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)-3-(4-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-b]піразин-8-ілокси)нафталін-1-іл)сечовина (AA-034)

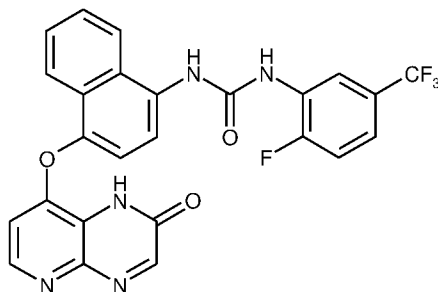


Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-амінонафталін-1-ілокси)піридо[2,3-b]піразин-2(1H)-оном й 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-феніл-1H-піразолом, одержуючи цільову сполуку у виді білої твердої речовини (11 мг, 17 %).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,31 (с, 9H, трет-Bu), 6,44 (с, 1H, H_{аром}), 6,65 (д, 1H, H_{аром}, J=5,4 Гц), 7,41-7,47 (м, 2H, H_{аром}), 7,57-7,62 (м, 5H, H_{аром}), 7,66-7,69 (м, 1H, H_{аром}), 7,93 (д, 1H, H_{аром}, J=8,4 Гц), 7,96 (д, 1H, H_{аром}, J=8,3 Гц), 8,11 (д, 1H, H_{аром}, J=8,5 Гц), 8,27 (д, 1H, H_{аром}, J=4,5 Гц), 8,47 (с, 1H, H_{аром}), 8,82 (с, 1H, NH_{сечовина}), 9,15 (с, 1H, NH_{сечовина}), 12,82 (с, 1H, NH_{лактам}). ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 30,17 (трет-Bu), 32,02 (трет-Bu), 95,74, 109,39, 111,11, 118,36, 121,83, 122,27, 124,24 (2*С), 126,33, 126,76, 127,24, 129,28 (2*С), 132,25, 137,19, 138,65, 144,91, 145,29, 152,31, 154,65, 160,81. МСВР (EI): m/z [M+H] обчисл. для C₃₁H₂₇N₇O₃: 546,2248; знайдено: 546,2248.

Синтез 104

1-(2-Фтор-5-(трифторметил)феніл)-3-(4-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-b]піразин-8-ілокси)нафталін-1-іл)сечовина (AA-038)



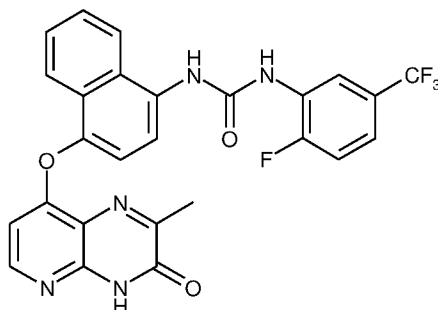
Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-амінонафталін-1-ілокси)піридо[2,3-b]піразин-2(1H)-оном й 1-фтор-

2-ізоціанато-4-(трифторметил)бензолом, одержуючи цільову сполуку у виді білої твердої речовини (65 мг, 98 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 6,64 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=5,3 Гц), 7,38-7,42 (м, 2H, $N_{\text{аром}}$), 7,53 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,9 Гц), 7,59 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=7,6 Гц), 7,70 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=7,7 Гц), 7,94 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,5 Гц), 8,07 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,4 Гц), 8,26 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=5,3 Гц), 8,28 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,6 Гц), 8,44 (с, 1H, $N_{\text{аром}}$), 8,68 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=7,2 Гц), 9,47 (с, 1H, $NH_{\text{сечовина}}$), 9,51 (с, 1H, $NH_{\text{сечовина}}$), 12,77 (с, 1H, $NH_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 109,22, 115,97, 116,14, 116,66, 116,89, 118,09, 119,27, 121,82, 122,07, 122,75, 123,01, 124,92, 125,18, 125,46, 126,29, 126,76, 126,81, 127,54, 128,70, 128,79, 131,73. МСВР (EI): m/z [M+H] обчисл. для $\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$: 510,1184; знайдено: 510,1180.

Синтез 105

1-(2-Фтор-5-(трифторметил)феніл)-3-(4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)нафталін-1-іл)сечовина (AA-014)

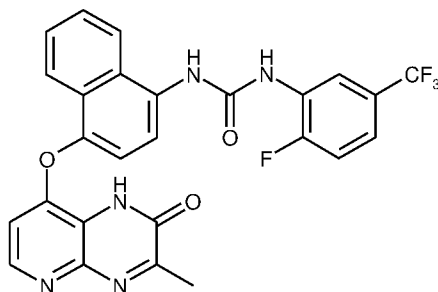


Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-амінонафталін-1-ілокси)-2-метилпіrido[2,3-b]піразин-3(4H)-оном й 1-фтор-2-ізоціанато-4-(трифторметил)бензолом, одержуючи цільову сполуку у виді блідо-рожевої твердої речовини (50 мг, 61 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 2,54 (с, 3H, Me), 6,33 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=5,7 Гц), 7,40-7,43 (м, 2H, $N_{\text{аром}}$), 7,54 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,8 Гц), 7,60 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=7,5 Гц), 7,72 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,2 Гц), 7,88 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,4 Гц), 8,10 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,3 Гц), 8,19 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=5,3 Гц), 8,27 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,7 Гц), 8,70 (дд, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=7,3 Гц, J=2,0 Гц), 9,34 (с, 1H, $NH_{\text{сечовина}}$), 9,40 (с, 1H, $NH_{\text{сечовина}}$), 12,79 (с, 1H, $NH_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 20,51 (Me), 105,50, 115,97, 116,50, 117,29, 117,98, 119,22, 121,50, 122,07, 122,72, 124,89, 125,29, 126,35, 126,87, 127,38, 128,69, 131,71, 145,11, 145,67, 150,51, 152,39, 152,55, 154,36, 156,33, 159,10, 160,59. МСВР (EI): m/z [M+H] обчисл. для $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$: 524,1340; знайдено: 524,1324.

Синтез 106

1-(2-Фтор-5-(трифторметил)феніл)-3-(4-(3-метил-2-оксо-1,2-дигідропіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)нафталін-1-іл)сечовина (AA-039)

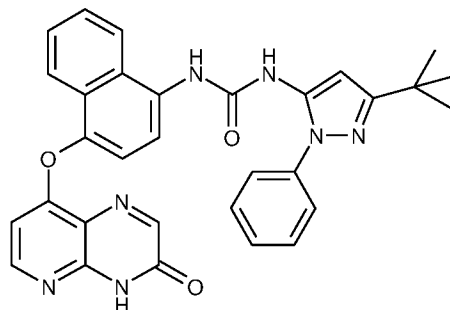


Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-амінонафталін-1-ілокси)-3-метилпіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-оном й 1-фтор-2-ізоціанато-4-(трифторметил)бензолом, одержуючи цільову сполуку у виді блідо-жовтої твердої речовини (28 мг, 42 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 2,52 (с, 3H, Me), 6,60 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=5,3 Гц), 7,39-7,41 (м, 2H, $N_{\text{аром}}$), 7,51-7,54 (м, 1H, $N_{\text{аром}}$), 7,60 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=7,7 Гц), 7,71 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=7,6 Гц), 7,95 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,4 Гц), 8,07 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,3 Гц), 8,22 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=5,3 Гц), 8,26 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,5 Гц), 8,68 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=6,6 Гц), 9,39 (с, 1H, $NH_{\text{сечовина}}$), 9,44 (с, 1H, $NH_{\text{сечовина}}$), 12,66 (с, 1H, $NH_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 20,97 (Me), 108,47, 115,95, 116,11, 116,58, 116,86, 117,98, 119,20, 121,86, 121,97, 122,73, 124,90, 125,32, 126,30, 126,72, 126,80, 127,06, 127,47, 128,68, 131,67, 143,93, 144,82, 145,02, 152,44, 152,61, 154,41. МСВР (EI): m/z [M+H] обчисл. для $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$: 524,1340; знайдено: 524,1341.

Синтез 107

1-(3-Трет-бутил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)-3-(4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)нафталін-1-іл)сечовина (AA-008)

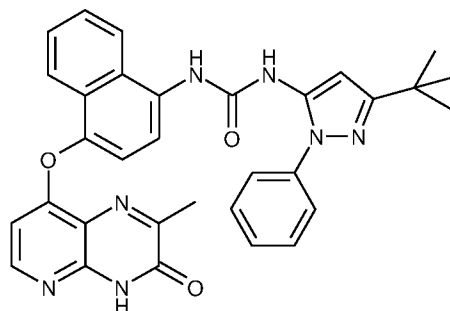


Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-амінонафталін-1-ілокси)піридо[2,3-*b*]піразин-3(4H)-оном й 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-феніл-1H-піразолом, одержуючи цільову сполуку у виді блідо-жовтої твердої речовини (65 мг, 80 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,29 (с, 9H, трет-Бу), 6,39 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=5,7$ Гц), 6,43 (с, 1H, $N_{\text{аром}}$), 7,38 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=8,3$ Гц), 7,44 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=7,0$ Гц), 7,55-7,61 (м, 5H, $N_{\text{аром}}$), 7,66 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=7,6$ Гц), 7,85 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=8,4$ Гц), 7,94 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=8,3$ Гц), 8,10 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=8,6$ Гц), 8,25 (с, 1H, $N_{\text{аром}}$), 8,27 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=5,7$ Гц), 8,80 (с, 1H, $NH_{\text{сечовина}}$), 9,13 (с, 1H, $NH_{\text{сечовина}}$), 12,94 (с, 1H, $NH_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 30,10 (трет-Бу), 31,95 (трет-Бу), 95,68, 105,78, 117,03, 118,05, 118,40, 121,32, 122,35, 124,16 (2°C), 126,22, 126,68, 126,92, 127,17, 127,71, 129,21 (2°C), 132,12, 137,12, 138,58, 145,13, 145,44, 151,12, 152,10, 152,24, 156,46, 160,74, 161,31. МСВР (EI): m/z $[M+H]^+$ обчисл. для $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3$: 546,2248; знайдено: 546,2250.

Синтез 108

1-(3-Трет-бутил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)-3-(4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)нафталін-1-іл)сечовина (AA-009)

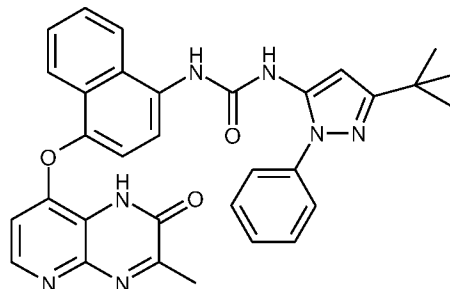


Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-амінонафталін-1-ілокси)-2-метилпіридо[2,3-*b*]піразин-3(4H)-оном й 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-феніл-1H-піразолом, одержуючи цільову сполуку у виді блідо-рожевої твердої речовини (56 мг, 71 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,30 (с, 9H, трет-Бу), 2,48 (с, 3H, Me), 6,31 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=5,6$ Гц), 6,43 (с, 1H, $N_{\text{аром}}$), 7,37 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=8,3$ Гц), 7,43-7,46 (м, 1H, $N_{\text{аром}}$), 7,55-7,67 (м, 6H, $N_{\text{аром}}$), 7,84 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=8,3$ Гц), 7,95 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=8,3$ Гц), 8,10 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=8,6$ Гц), 8,18 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, $J=5,6$ Гц), 8,80 (с, 1H, $NH_{\text{сечовина}}$), 9,12 (с, 1H, $NH_{\text{сечовина}}$), 12,78 (с, 1H, $NH_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 20,58 (CH_3), 30,13 (трет-Бу), 31,98 (трет-Бу), 95,63, 105,52, 117,30, 117,33, 118,37, 121,44, 122,36, 124,21 (2°C), 126,34, 126,68, 126,92, 127,21, 127,69, 129,26 (2°C), 132,14, 137,15, 138,58, 145,08, 145,64, 150,55, 152,23, 156,34, 159,15, 160,64, 160,75. МСВР (EI): m/z $[M+H]^+$ обчисл. для $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3$: 560,2405; знайдено: 560,2407.

Синтез 109

1-(3-Трет-бутил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)-3-(4-(3-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)нафталін-1-іл)сечовина (AA-035)



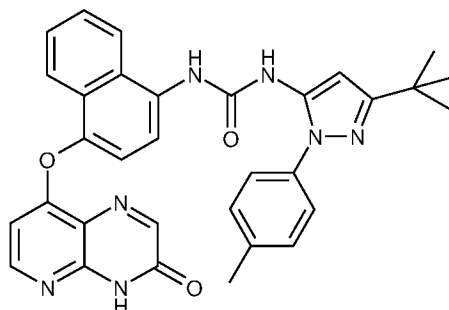
Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-амінонафталін-1-ілокси)-3-метилпіридо[2,3-*b*]піразин-2(1H)-оном й 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-феніл-1H-піразолом, одержуючи цільову сполуку у виді білої твердої речовини (56 мг, 71 %).

речовини (50 мг, 41 %).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,29 (с, 9H, трет-Бу), 2,51 (3H, с, Me), 6,43 (д, 1H, Наром, J=5,3 Гц), 6,59 (с, 1H, Наром,), 7,38 (д, 1H, Наром, J=8,3 Гц), 7,44 (т, 1H, Наром, J=7,3 Гц), 7,55-7,61 (м, 5H, Наром), 7,66 (т, 1H, Наром, J=7,6 Гц), 7,91-7,95 (м, 2H, Наром), 8,09 (д, 1H, Наром, J=8,6 Гц), 8,21 (д, 1H, Наром, J=5,4 Гц), 8,80 (с, 1H, NHсечовина), 9,13 (с, 1H, NHсечовина), 12,65 (с, 1H, NHлактама). ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 20,95 (CH₃), 30,09 (трет-Бу), 31,95 (трет-Бу), 95,66, 108,51, 116,89, 118,33, 118,81, 121,79, 122,17, 124,16 (2*С), 126,28, 126,66, 126,69, 127,17, 127,74, 129,21 (2*С), 132,04, 137,12, 138,58, 143,77, 144,88, 144,99, 152,15, 152,24, 154,54, 160,74, 164,12. МСВР (EI): m/z [M+H] обчисл. для C₃₂H₂₉N₇O₃: 560,2405; знайдено: 560,2402.

Синтез 110

1-(3-Трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)нафталін-1-іл)сечовина (AA-010)

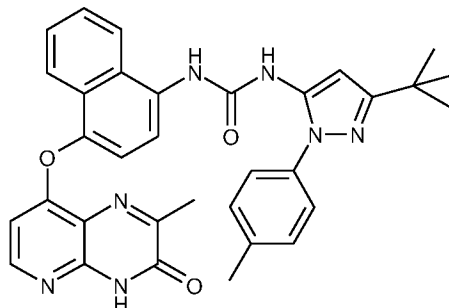


Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-амінонафталін-1-ілокси)піrido[2,3-b]піразин-3(4H)-оном й 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-п-толіл-1H-піразолом, одержуючи цільову сполуку у виді блідо-жовтої твердої речовини (80 мг, 70 %).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,29 (с, 9H, трет-Бу), 2,40 (с, 3H, Me), 6,40 (д, 1H, Наром, J=5,6 Гц), 6,41 (с, 1H, Наром), 7,37-7,39 (м, 3H, Наром), 7,47 (д, 2H, Наром, J=8,1 Гц), 7,57 (т, 1H, Наром, J=7,6 Гц), 7,66 (т, 1H, Наром, J=7,6 Гц), 7,86 (д, 1H, Наром, J=8,4 Гц), 7,97 (д, 1H, Наром, J=8,3 Гц), 8,11 (д, 1H, Наром, J=8,6 Гц), 8,25 (с, 1H, Наром), 8,26 (д, 1H, Наром, J=5,7 Гц), 8,77 (с, 1H, NHсечовина), 9,13 (с, 1H, NHсечовина), 12,94 (с, 1H, NHлактама). ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 20,51 (CH₃), 30,11 (трет-Бу), 31,90 (трет-Бу), 95,01, 105,75, 117,02, 118,03, 118,17, 121,30, 122,30, 124,26 (2*С), 126,21, 126,62, 126,89, 127,61, 129,61 (2*С), 132,14, 136,05, 136,71, 137,09, 145,02, 145,44, 151,09, 152,08, 156,44, 160,46, 161,30. МСВР (EI): m/z [M+H] обчисл. для C₃₂H₂₉N₇O₃: 560,2405; знайдено: 560,2403.

Синтез 111

1-(3-Трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)нафталін-1-іл)сечовина (AA-011)

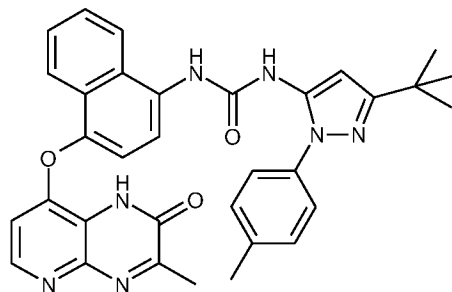


Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-амінонафталін-1-ілокси)-2-метилпіrido[2,3-b]піразин-3(4H)-оном й 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-п-толіл-1H-піразолом, одержуючи цільову сполуку у виді блідо-рожевої твердої речовини (67 мг, 69 %).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,29 (с, 9H, трет-Бу), 2,40 (с, 3H, Me), 2,48 (с, 3H, Me), 6,31 (д, 1H, Наром, J=5,6 Гц), 6,41 (с, 1H, Наром), 7,37-7,38 (м, 3H, Наром), 7,47 (д, 2H, Наром, J=8,3 Гц), 7,56 (т, 1H, Наром, J=7,5 Гц), 7,66 (т, 1H, Наром, J=7,4 Гц), 7,84 (д, 1H, Наром, J=8,4 Гц), 7,97 (д, 1H, Наром, J=8,3 Гц), 8,11 (д, 1H, Наром, J=8,6 Гц), 8,18 (д, 1H, Наром, J=5,6 Гц), 8,77 (с, 1H, NHсечовина), 9,13 (с, 1H, NHсечовина), 12,80 (с, 1H, NHлактама). ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 20,51 (2*CH₃), 30,11 (трет-Бу), 31,91 (трет-Бу), 95,03, 105,51, 117,21, 117,33, 118,21, 121,40, 122,30, 124,26 (2*С), 126,31, 126,60, 126,85, 127,60, 129,61 (2*С), 132,11, 136,05, 136,71, 137,09, 145,04, 145,61, 150,48, 152,09, 156,28, 159,09, 160,47, 160,60. МСВР (EI): m/z [M+H] обчисл. для C₃₃H₃₁N₇O₃: 574,2561; знайдено: 574,2558.

Синтез 112

1-(3-Трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(4-(3-метил-2-оксо-1,2-дигідропіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)нафталін-1-іл)сечовина (AA-036)

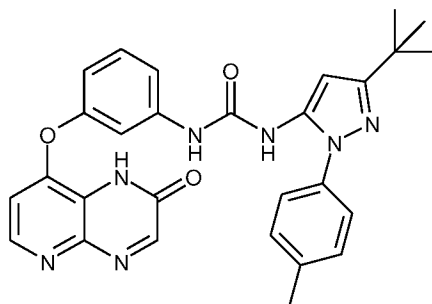


Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-амінонафталін-1-ілокси)-3-метилпіридо[2,3-*b*]піразин-2(1H)-оном й 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-п-толіл-1H-піразолом, одержуючи цільову сполуку у виді білої твердої речовини (71 мг, 49 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,29 (с, 9H, трет-Бу), 2,40 (3H, с, Me), 2,52 (3H, с, Me), 6,41 (с, 1H, $N_{\text{аром}}$), 6,59 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=5,4 Гц), 7,37-7,39 (м, 3H, $N_{\text{аром}}$), 7,47 (д, 2H, $N_{\text{аром}}$, J=8,2 Гц), 7,57 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=7,6 Гц), 7,66 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=7,6 Гц), 7,92 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,4 Гц), 7,96 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,3 Гц), 8,09 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,6 Гц), 8,21 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=5,4 Гц), 8,76 (с, 1H, $NH_{\text{сечовина}}$), 9,12 (с, 1H, $NH_{\text{сечовина}}$), 12,65 (с, 1H, $NH_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 20,51 (CH_3), 20,93 (CH_3), 30,11 (трет-Бу), 31,90 (трет-Бу), 95,00, 108,48, 116,88, 118,10, 118,75, 121,77, 122,13, 124,26 (2°C), 126,26, 126,61, 126,67, 127,61, 129,61 (2°C), 132,05, 136,04, 136,71, 137,09, 143,72, 144,88, 152,08, 154,51, 160,46, 164,11. МСВР (EI): m/z $[\text{M}+\text{H}]$ обчисл. для $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_3$: 574,2561; знайдено: 574,2560.

Синтез 113

1-(3-Трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(3-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-031)

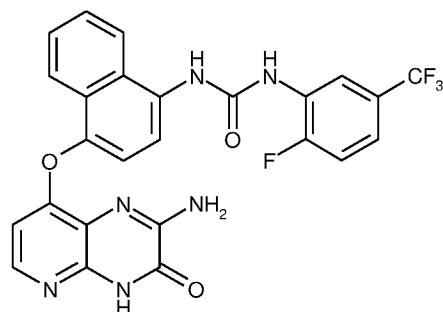


Застосовували Спосіб F2 з 8-(3-амінофенокси)піридо[2,3-*b*]піразин-2(1H)-оном й 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-п-толіл-1H-піразолом, одержуючи цільову сполуку у виді блідо-жовтої твердої речовини (9 мг, 13 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,26 (с, 9H, трет-Бу), 2,37 (с, 3H, Me), 6,32 (с, 1H, $N_{\text{аром}}$), 6,85 (дд, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,1 Гц, J=1,7 Гц), 6,89 (д, 1H, $N_{\text{ру}}$, J=5,3 Гц), 7,19 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,2 Гц), 7,31-7,33 (м, 2H, $N_{\text{аром}}$), 7,37 – 7,40 (м, 3H, $N_{\text{аром}}$), 7,47 (с, 1H, $N_{\text{аром}}$), 8,37-8,41 (м, 3H, $N_{\text{аром}}$), 9,23 (с, 1H, $NH_{\text{сечовина}}$), 12,54 (с, 1H, $NH_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (δ , м. д., ДМСО- d_6): 20,55 (CH_3), 30,16 (трет-Бу), 31,95 (трет-Бу), 95,15, 109,72, 110,44, 113,64, 115,03, 124,32 (2°C), 129,63 (2°C), 130,46, 135,97, 136,78, 136,82, 141,30, 145,25, 151,41, 154,18, 154,65, 160,48. МСВР (EI): m/z $[\text{M}+\text{H}]$ обчисл. для $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3$: 510,2248; знайдено: 510,2250.

Синтез 114

1-(4-(2-Аміно-3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)нафталін-1-іл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовина (AA-015)

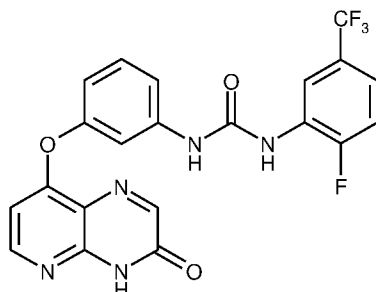


Застосовували Спосіб F2 з 2-аміно-8-(4-амінонафталін-1-ілокси)піридо[2,3-*b*]піразин-3(4H)-оном й 1-фтор-2-ізоціанато-4-(трифторметил)бензолом, одержуючи цільову сполуку у виді блідо-рожевої твердої речовини (73 мг, 89 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 6,32 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=5,5 Гц), 7,27 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,3 Гц), 7,40-7,42 (м, 1H, $N_{\text{аром}}$), 7,54 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=9,8 Гц), 7,59 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=7,6 Гц), 7,70 (т, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,1 Гц), 7,90 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=5,5 Гц), 7,93 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,3 Гц), 8,01 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,3 Гц), 8,22 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,6 Гц), 8,69 (дд, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=7,3 Гц, J=1,9 Гц), 9,27 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{сечовина}}$), 9,36 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{сечовина}}$), 12,59 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 106,41, 115,99, 116,14, 116,44, 118,47, 119,10, 119,36, 121,67, 121,90, 122,72, 124,89, 125,32, 126,38, 126,67, 127,61, 128,74, 130,87, 142,97, 143,57, 146,16, 151,73, 152,35, 152,68, 154,32, 157,17. МСВР (EI): m/z [M+H] обчисл. для $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_3$: 525,1293; знайдено: 525,1292.

Синтез 115

1-(2-Фтор-5-(трифторметил)феніл)-3-(3-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-007)

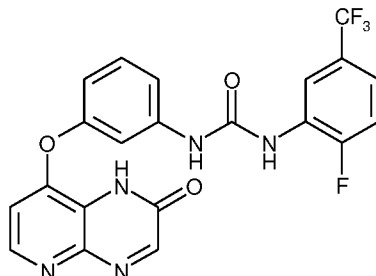


Застосовували Спосіб F2 з 8-(3-амінофеноксипіrido[2,3-b]піразин-3(4H)-оном й 1-фтор-2-ізоціанато-4-(трифторметил)бензолом, одержуючи цільову сполуку у виді білої твердої речовини (30 мг, 42 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 6,61 (д, 1H, $N_{\text{ру}}$, J=5,6 Гц), 6,89 (дд, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,0 Гц, J=1,9 Гц), 7,26 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=8,1 Гц), 7,39 – 7,53 (м, 4H, $N_{\text{аром}}$), 8,18 (с, 1H, $N_{\text{аром}}$), 8,37 (д, 1H, $N_{\text{ру}}$, J=5,6 Гц), 8,55 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=7,2 Гц), 8,99 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{сечовина}}$), 9,44 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{сечовина}}$), 12,94 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 106,41, 109,96, 113,96, 115,31, 116,00, 116,96, 118,50, 119,56, 122,74, 125,30, 128,43, 130,63, 141,05, 145,76, 151,01, 152,06, 152,68, 154,43, 154,66, 156,71, 160,53. МСВР (EI): m/z [M+H] обчисл. для $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$: 460,1027; знайдено: 460,1023.

Синтез 116

1-(2-Фтор-5-(трифторметил)феніл)-3-(3-(2-оксо-1,2-дигідропіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-ілокси)феніл)сечовина (AA-032)

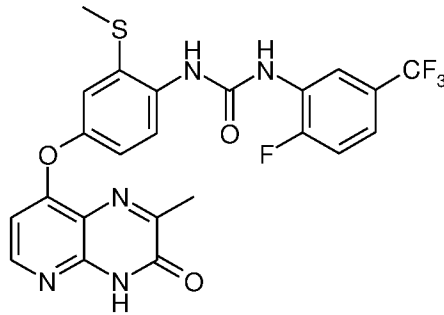


Застосовували Спосіб F2 з 8-(3-амінофеноксипіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-оном й 1-фтор-2-ізоціанато-4-(трифторметил)бензолом, одержуючи цільову сполуку у виді білої твердої речовини (49 мг, 73 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 6,87-6,88 (м, 2H, $N_{\text{аром}}$), 7,26 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=7,9 Гц), 7,40 – 7,54 (м, 4H, $N_{\text{аром}}$), 8,35 (д, 1H, $N_{\text{ру}}$, J=5,3 Гц), 8,40 (с, 1H, $N_{\text{аром}}$), 8,54 (д, 1H, $N_{\text{аром}}$, J=7,2 Гц), 9,05 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{сечовина}}$), 9,52 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{сечовина}}$), 12,62 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 109,88, 110,21, 113,78, 115,14, 115,92, 116,09, 116,85, 119,46, 122,66, 125,11, 128,36, 130,41, 140,91, 144,46, 145,05, 151,96, 152,32, 152,60, 154,22, 154,57, 155,06. МСВР (EI): m/z [M+H] обчисл. для $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$: 460,1027; знайдено: 460,1025.

Синтез 117

1-(2-Фтор-5-(трифторметил)феніл)-3-(4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)-2-(метилтіо)феніл)сечовина (AA-060)

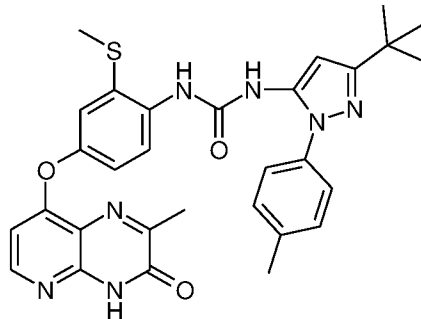


Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-аміно-3-(метилтіо)фенокси)-2-метилпіrido[2,3-*b*]піразин-3(4H)-оном й 1-фтор-2-ізоціанато-4-(трифторметил)бензолом, одержуючи цільову сполуку у виді білої твердої речовини (5 мг, 12 %).

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 2,50 (с, 3H, CH_3), 2,52 (с, 3H, CH_3), 6,66 (д, 1H, H_{Py} , $J=5,6$ Гц), 7,17 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,35 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=2,7$ Гц), 7,42 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,17 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,8$ Гц), 8,31 (м, 2H, H_{Py} , + $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,83 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 9,01 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 11,59 (уш, 1H, NH). РХ-МС (m/z): 520 (M+H, 100), к. т. = 2,73 хв.

Синтез 118

1-(3-Трет-бутил-1-*p*-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)-2-(метилтіо)феніл)сечовина (AA-061)

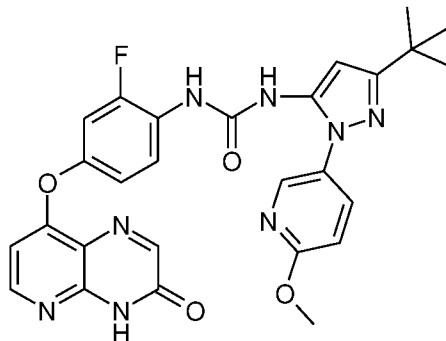


Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-аміно-3-(метилтіо)фенокси)-2-метилпіrido[2,3-*b*]піразин-3(4H)-оном й 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-*p*-толіл-1H-піразолом, одержуючи цільову сполуку (9 мг, 20 %) у виді білої твердої речовини.

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,29 (с, 9H, трет-Бу), 2,35 (с, 3H, CH_3), 2,37 (с, 3H, CH_3), 2,43 (с, 3H, CH_3), 6,44 (с, 1H, CH), 6,56 (д, 1H, H_{Py} , $J=5,6$ Гц), 7,06 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,8$ Гц й $J=2,7$ Гц), 7,23-7,27 (м, 3H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=2,7$ Гц), 7,42 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,97 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,12 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,8$ Гц), 8,22 (д, 1H, H_{Py} , $J=5,6$ Гц), 8,32 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 11,28 (уш, 1H, NH). РХ-МС (m/z): 570 (M+H, 100), к. т. = 2,70 хв. МСВР (EI): m/z (M+H, 100) обчисл. для $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$: 570,2281; знайдено: 570,2282.

Синтез 119

1-(3-Трет-бутил-1-(6-метоксипіридин-3-іл)-1H-піразол-5-іл)-3-(2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-062)



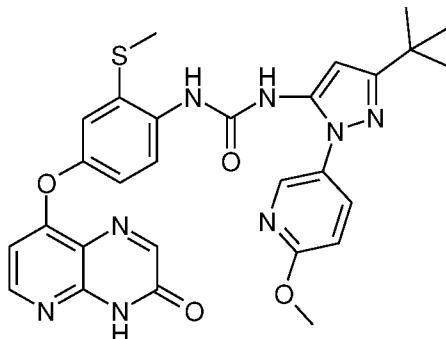
Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-аміно-3-фторфенокси)піrido[2,3-*b*]піразин-3(4H)-оном й 5-(3-трет-бутил-5-ізоціанато-1H-піразол-1-іл)-2-метоксипіридином, одержуючи цільову сполуку (6 мг, 7 %) у виді білої твердої речовини.

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,77 (с, 9H, трет-Бу), 4,40 (с, 3H, CH_3), 6,93 (с, 1H, CH), 7,15 (д, 1H, H_{Py} , $J=5,6$ Гц), 7,36 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,8$ Гц), 7,51 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,4$ Гц), 7,59 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=11,7$ Гц й $J=2,6$ Гц), 8,31 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,7$ Гц й $J=2,6$ Гц), 8,58 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,68 (уш, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,75-8,82 (м, 4H, H_{Py} + $\text{H}_{\text{аром}}$), 11,95 (уш, 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 40,3, 42,6, 63,6, 106,0, 117,3,

118,5, 118,7, 121,4, 126,9, 129,4, 132,5, 132,6, 135,7, 140,5, 146,6, 147,8, 153,3, 156,2, 161,5, 161,7, 162,6, 166,5, 171,8, 172,2, 173,6. ¹⁹F-ЯМР (δ, м. д., ДМСО-d₆): -126,99. РХ-МС (m/z): 545 (M+H, 100), к. т. = 2,58 хв.

Синтез 120

1-(3-Трет-бутил-1-(6-метоксипиридин-3-іл)-1Н-піразол-5-іл)-3-(2-(метилтіо)-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-б]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-063)

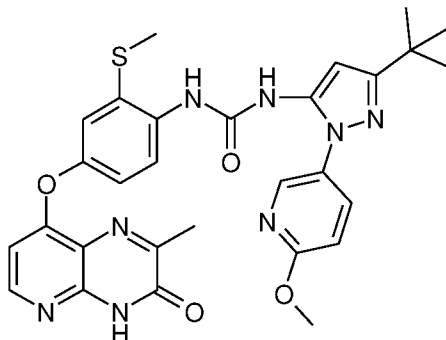


Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-аміно-3-(метилтіо)феноксипіrido[2,3-б]піразин-3(4Н)-оном й 5-(3-трет-бутил-5-ізоціанато-1Н-піразол-1-іл)-2-метоксипиридином, одержуючи цільову сполуку (97 мг, 53 %) у виді білого порошку.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,27 (с, 9H, трет-Bu), 2,43 (с, 3H, CH₃), 3,92 (с, 3H, SCH₃), 6,37 (с, 1H, CH), 6,59 (д, 1H, H_{Py}, J=5,6 Гц), 6,99 (д, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц), 7,03 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц, J=2,6 Гц), 7,21 (д, 1H, H_{аром}, J=2,6 Гц), 7,74 (д, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц), 7,85 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц, J=2,6 Гц), 8,18 (с, 1H, NH), 8,33 (д, 1H, H_{аром}, J=2,6 Гц), 8,35 (д, 1H, H_{Py}, J=5,6 Гц), 8,37 (с, 1H, CH), 8,98 (с, 1H, NH), 12,94 (с, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 15,3, 30,0, 31,9, 53,5, 95,3, 106,1, 110,8, 117,7, 118,2, 119,3, 124,4, 129,6, 132,0, 133,6, 136,3, 136,6, 142,6, 145,3, 149,9, 150,9, 151,9, 152,0, 156,3, 160,7, 161,0, 162,4. РХ-МС (m/z): 573 (M+H, 100), к. т. = 2,56 хв.

Синтез 121

1-(3-Трет-бутил-1-(6-метоксипиридин-3-іл)-1Н-піразол-5-іл)-3-(4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-б]піразин-8-ілокси)-2-(метилтіо)феніл)сечовина (AA-064)

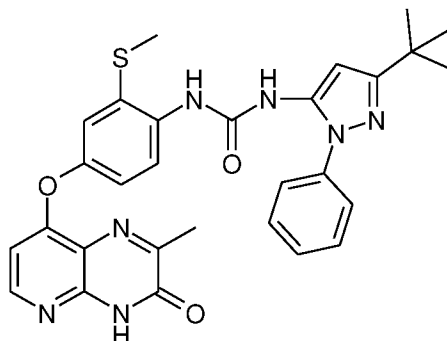


Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-аміно-3-(метилтіо)феноксипіrido[2,3-б]піразин-3(4Н)-оном й 5-(3-трет-бутил-5-ізоціанато-1Н-піразол-1-іл)-2-метоксипиридином, одержуючи цільову сполуку (33 мг, 35 %) у виді білого порошку.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,27 (с, 9H, трет-Bu), 2,43 (с, 3H, CH₃), 2,44 (с, 3H, CH₃), 3,92 (с, 3H, SCH₃), 6,37 (с, 1H, CH), 6,53 (д, 1H, H_{Py}, J=5,6 Гц), 7,99 (д, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц), 7,03 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц, J=2,6 Гц), 7,21 (д, 1H, H_{аром}, J=2,6 Гц), 7,76 (д, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц), 7,85 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц, J=2,6 Гц), 8,26 (д, 1H, H_{Py}, J=5,6 Гц), 8,33 (д, 1H, H_{аром}, J=2,6 Гц), 8,35 (с, 1H, NH), 8,96 (с, 1H, NH), 12,76 (с, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 15,3, 20,3, 30,0, 31,9, 53,5, 95,3, 105,8, 110,7, 117,5, 117,8, 119,4, 124,3, 129,5, 131,9, 133,5, 136,3, 137,6, 142,6, 145,5, 149,9, 150,4, 151,8, 156,2, 158,8, 159,9, 161,0, 162,3. РХ-МС (m/z): 587 (M+H, 100), к. т. = 2,63 хв. МСВР (EI): m/z (M+H, 100) обчисл. для C₂₉H₃₀N₈O₄S: 587,2183; знайдено: 587,2186.

Синтез 122

1-(3-Трет-бутил-1-феніл-1Н-піразол-5-іл)-3-(4-(2-метил-3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-б]піразин-8-ілокси)-2-(метилтіо)феніл)сечовина (AA-065)

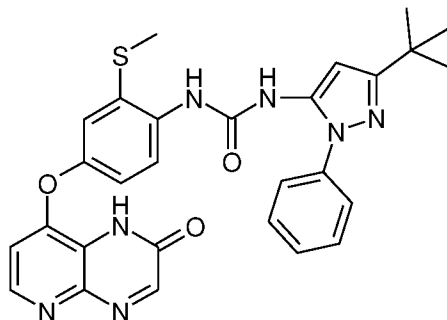


Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-аміно-3-(метилтіо)фенокси)-2-метилпіридо[2,3-*b*]піразин-3(4H)-оном й 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-феніл-1H-піразолом, одержуючи цільову сполуку (45 мг, 51 %) у виді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ацетон-*d*₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,28 (с, 9H, трет-Бу), 2,43 (с, 3H, СН₃), 2,44 (с, 3H, СН₃), 6,37 (с, 1H, СН), 6,54 (д, 1H, H_{Py}, J=5,6 Гц), 7,02 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц й J=2,6 Гц), 7,21 (д, 1H, H_{аром}, J=2,6 Гц), 7,39-7,42 (м, 1H, H_{аром}), 7,53-7,55 (м, 4H, H_{аром}), 7,77 (д, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц), 8,27 (д, 1H, H_{Py}, J=5,6 Гц), 8,37 (с, 1H, NH), 8,98 (с, 1H, NH), 12,75 (уш, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м. д.), J (Гц): 15,3, 20,3, 30,0, 31,9, 96,2, 105,8, 117,5, 117,8, 119,5, 123,9 (2), 124,2, 127,0, 129,1(2), 131,8, 133,6, 136,8, 138,6, 145,5, 149,8, 150,4, 152,0, 156,2, 158,8, 159,9, 160,7. РХ-МС (m/z): 556 (M+H, 100), к. т. = 2,66 хв. МСВР (EI): m/z (M+H, 100) обчисл. для C₂₉H₂₉N₇O₃S: 556,2125; знайдено: 556,2125.

Синтез 123

1-(3-Трет-бутил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)-3-(2-(метилтіо)-4-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-066)



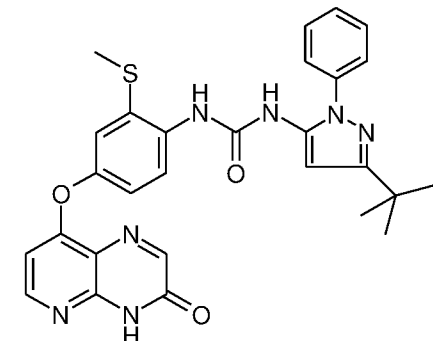
Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-аміно-3-(метилтіо)феноксі)піридо[2,3-*b*]піразин-2(1H)-оном й 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-феніл-1H-піразолом, одержуючи цільову сполуку (54 мг, 59 %) у виді ясно-коричневого порошку.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м. д.), J (Гц): 1,28 (с, 9H, трет-Бу), 2,43 (с, 3H, СН₃), 6,36 (с, 1H), 6,88 (д, 1H, H_{Py}, J=5,3 Гц), 7,06 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц, J=2,7 Гц), 7,24 (д, 1H, H_{аром}, J=2,7 Гц), 7,39-7,43 (м, 1H, H_{аром}), 7,52-7,55 (м, 4H, H_{аром}), 7,78 (д, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц), 8,36 (м, 1H, H_{аром}), 8,38 (с, 1H, NH або СН), 8,41 (с, 1H, NH або СН), 8,98 (с, 1H, NH), 12,55 (уш, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м. д.), J (Гц): 15,5, 30,0, 31,9, 96,2, 110,0, 117,8, 119,6, 123,9 (3), 124,1, 127,0, 129,1 (3), 131,6, 133,8, 136,8, 138,5, 144,0, 145,2, 149,7, 152,0, 154,4, 156,1, 160,7. РХ-МС (m/z): 542 (M+H, 100), к. т. = 2,52 хв.

МСВР (EI): m/z (M+H, 100) обчисл. для C₂₈H₂₇N₇O₃S: 542,1968; знайдено: 542,1969.

Синтез 124

1-(3-Трет-бутил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)-3-(2-(метилтіо)-4-(3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-067)



Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-аміно-3-(метилтіо)феноксі)піридо[2,3-*b*]піразин-3(4H)-оном й 3-

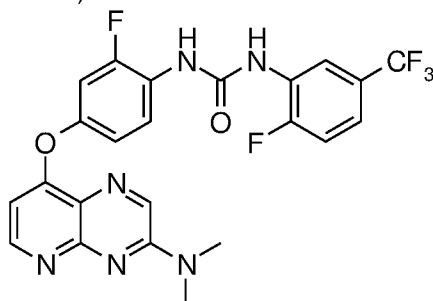
трет-бутил-5-ізоціанато-1-феніл-1Н-піразолом, одержуючи цільову сполуку (175 мг, 97 %) у виді білого порошку.

¹H-ЯМР (CDCl₃-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,28 (с, 9H, трет-Бу), 2,43 (с, 3H, CH₃), 6,36 (с, 1H), 6,60 (д, 1H, H_{Py}, 5, J=5,6 Гц), 7,03 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц, J=2,7 Гц), 7,21 (д, 1H, H_{аром}, J=2,7 Гц), 7,39-7,43 (м, 1H, H_{аром}), 7,53-7,54 (м, 4H, H_{аром}), 7,77 (д, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц), 8,18 (с, 1H, NH або CH), 8,35 (д, 1H, H_{Py}, J=5,6 Гц), 8,37 (с, 1H, NH або CH), 8,98 (с, 1H, NH або CH), 12,89 (с, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 15,3, 30,0(3), 31,9, 96,2, 106,1, 117,7, 118,2, 119,3, 123,9(2), 124,3, 127,0, 129,1(2), 131,8, 133,7, 136,8, 138,5, 145,3, 149,9, 150,8, 152,0(2), 156,3, 160,6, 160,7.

РХ-МС (m/z): 542 (M+H, 100), к. т. = 2,60 хв. МСВР (EI): m/z (M+H, 100) обчисл. для C₂₈H₂₇N₇O₃S: 542,1968; знайдено: 542,1968.

Синтез 125

1-(4-(3-(Диметиламіно)піrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)-2-фторфеніл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовина (AA-068)

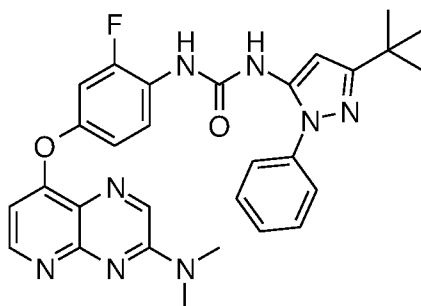


Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-аміно-3-фторфенокси)-N, N-диметилпіrido[2,3-b]піразин-3-аміном й 1-фтор-2-ізоціанато-4-(трифторметил)бензолом, одержуючи цільову сполуку у виді білої твердої речовини. Вихід: 40 мг (66 %).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 3,28 (с, 6H, N(CH₃)₂), 6,65 (д, J=5,3, 1H, H_{Py}), 7,05 (м, 2H, H_{аром}), 7,30 (м, 1H, H_{аром}), 7,41 (м, 1H, H_{аром}), 7,51 (м, 1H, H_{аром}), 8,22 (м, 1H, H_{аром}), 8,60 (д, J=5,3, 1H, H_{Py}), 8,65 (м, 1H, H_{аром}), 8,71 (с, 1H, H_{аром}), 9,19 (с, 1H, NH), 9,36 (с, 1H, NH); ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 27,1, 105,3, 108,3 (д, J_{FC}=22,3), 116,1 (д, J_{FC}=20,5), 116,3 (д, J_{FC}=2,6), 116,6 (м), 119,4 (м), 122,0 (д, J_{FC}=2,3), 122,8, 125,0, 125,4 (м), 128,5 (д, J_{FC}=11,4), 139,6 (уш), 149,6 (д, J_{FC}=10,3), 152,0, 152,4 (д, J_{FC}=245), 152,8, 153,4, 153,4 (д, J_{FC}=248), 155,3, 160,4; ¹⁹F-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.): -60,8, -124,0, -125,3; РХ-МС (2,28 хв): m/z 505,2 (M+H, 100); МСВР (2,80 хв): m/z обчисл. для C₂₃H₁₇F₅N₆O₂ [M+H⁺]: 505,14059; знайдено: 505,13996.

Синтез 126

1-(3-Трет-бутил-1-феніл-1Н-піразол-5-іл)-3-(4-(3-(диметиламіно)піrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)-2-фторфеніл)сечовина (AA-070)

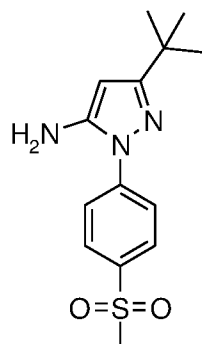


Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-аміно-3-фторфенокси)-N, N-диметилпіrido[2,3-b]піразин-3-аміном й 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-феніл-1Н-піразолом, одержуючи продукт у виді ясно-жовтої твердої речовини. Вихід: 65 мг (90 %).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,29 (с, 9H, трет-Бу), 3,28 (с, 6H, N(CH₃)₂), 6,41 (с, 1H, H_{аром}), 6,62 (д, 1H, J=5,2, H_{Py}), 7,02 (м, 1H, H_{аром}), 7,26 (м, 1H, H_{аром}), 7,44 (м, 1H, H_{аром}), 7,55 (м, 4H, H_{аром}), 8,14 (м, 1H, H_{аром}), 8,59 (д, 1H, J=5,2, H_{Py}), 8,71 (с, 1H, H_{аром}), 8,87 (с, 1H, NH), 8,99 (с, 1H, NH); ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 30,2, 32,0, 37,4, 95,2, 105,3, 108,3 (д, J_{FC}=22,3), 116,2, 121,8, 121,9, 124,4 (д, J_{FC}=10,7), 124,5, 127,4, 129,3, 136,0, 137,0, 138,5, 149,4 (д, J_{FC}=10,2), 151,4, 152,4, 152,4 (д, J_{FC}=245), 153,5, 154,2, 160,4, 160,8; ¹⁹F-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.): -125,3; РХ-МС (2,25 хв): m/z 541,1 (M+H, 100); МСВР (2,85 хв): m/z обчисл. для C₂₉H₂₉FN₈Na₂ [M+Na⁺]: 563,22897; знайдено: 563,22865.

Синтез 127

3-Трет-бутил-1-(4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-піразол-5-амін



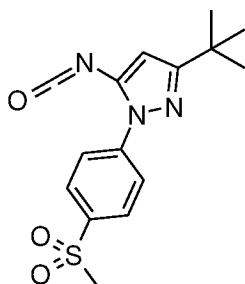
Наважки 4-(метилсульфоніл)фенілгідразину гідрохлориду (1,133 г, 5,09 ммоль) і 4,4-диметил-3-оксопентаннітрилу (0,697 г, 5,57 ммоль) поміщали в круглодонну колбу об'ємом 100 мл. Додавали 0,2 М НСІ в ЕтОН (42 мл) і кип'ятили одержану суспензію зі зворотним холодильником протягом 27 год., протягом зазначеного часу всі тверді речовини поступово розчинялися, утворюючи жовтий розчин. Одержаний розчин розбавляли 1 М NaOH_(водн) (~16 мл) до рН 12-13, додавали EtOAc (70 мл) і інтенсивно перемішували одержану двофазну систему протягом 5 хв. Відокремлювали органічний шар, висушували (MgSO₄), фільтрували й упарювали, одержуючи жовту кристалічну тверду речовину. Вихід: 1,42 г (95 %).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,23 (с, 9H, трет-Bu), 3,22 (с, 3H, Me), 5,45 (уш с, 2H, NH₂), 5,46 (с, 1H, H_{pyz}), 7,90 (д, 2H, J=8,7, H_{аром}), 7,98 (д, 2H, J=8,7, H_{аром});

¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 30,0, 31,9, 43,7, 88,3, 121,6, 128,1, 136,7, 143,8, 148,0, 162,2; РХ-МС (1.98 хв): m/z 294,1 (M+H, 100).

Синтез 128

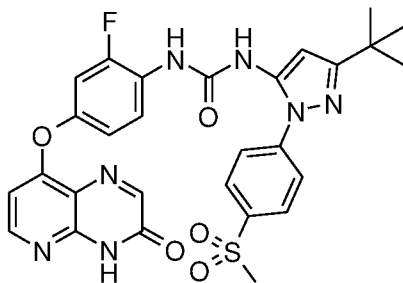
Розчин 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-(4-(метилсульфоніл)феніл)-1H-піразолу в CH₂Cl₂



Наважку 3-трет-бутил-1-(4-(метилсульфоніл)феніл)-1H-піразол-5-аміну (295 мг, 1,01 ммоль) поміщали в круглодонну колбу об'ємом 100 мл і додавали CH₂Cl₂ (20 мл) й насичений водний розчин NaHCO₃ (20 мл). Одержану двофазну систему перемішували й охолоджували до 0 °С, після чого додавали по краплях 1,9 г розчин фосгену в толуолі (1,06 мл, 2,02 ммоль) протягом 30 с. Одержану суміш інтенсивно перемішували протягом 10 хв., відокремлювали органічну фазу, промивали H₂O (20 мл), висушували (MgSO₄), фільтрували й концентрували до 10 мл, одержуючи 100 мМ розчин цільової сполуки. ІЧ (ν, см⁻¹): 2260 (N=C=O).

Синтез 129

1-(3-Трет-бутил-1-(4-(метилсульфоніл)феніл)-1H-піразол-5-іл)-3-(2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-090)



Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-аміно-3-фторфеноксі)піrido[2,3-b]піразин-3(4H)-оном (56 мг, 0,206 ммоль) і 0,1 М розчином 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-(4-(метилсульфоніл)феніл)-1H-піразолу в CH₂Cl₂ (5,8 мл, 0,58 ммоль). Одержували цільову сполуку у виді жовтої твердої речовини з виходом 41 % (50 мг) після хроматографії на колонці Biotage 25+M.

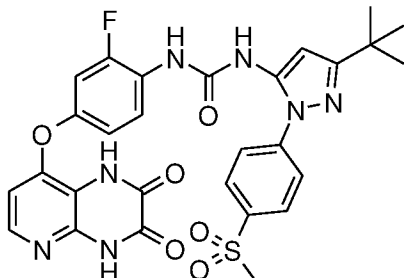
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,30 (с, 9H, трет-Bu), 3,27 (с, 3H, SO₂CH₃), 6,46 (с, 1H, H_{py}), 6,65

(д, J=5,6, 1H, H_{Py2}), 7,05 (м, 1H, H_{аром}), 7,30 (м, 1H, H_{аром}), 7,85 (д, J=8,7, 2H, H_{аром}), 8,08 (д, J=8,7, 2H, H_{аром}), 8,12 (м, 1H, H_{аром}), 8,17 (с, 1H, H_{аром}), 8,37 (д, J=5,6, 1H, H_{Py}), 8,97 (с, 1H, NH), 8,99 (с, 1H, NH), 12,90 (с, 1H, NH);

¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 30,0, 32,1, 43,5, 97,0, 106,5, 108,5 (д, J_{FC}=22,4), 116,4, 118,4, 122,0, 123,9, 124,7 (д, J_{FC}=10,8), 128,3, 137,4, 138,7, 142,5, 145,6, 148,8 (д, J_{FC}=10,5), 151,1, 151,5, 152,2, 152,5 (д, J_{FC}=245), 156,6, 160,5, 162,1; ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.): -124,3; РХ-МС (m/z): РХ-МС 592,1(M+H, 100), к. т. = 2,44 хв; МСВР (7,17 хв): m/z обчисл. для C₂₈H₂₇FN₇O₅S (M+H, 100)⁺: 461,09798; знайдено: 461,09771.

Синтез 130

1-(3-Трет-бутил-1-(4-(метилсульфоніл)феніл)-1H-піразол-5-іл)-3-(4-(2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)-2-фторфеніл)сечовина (AA-092)

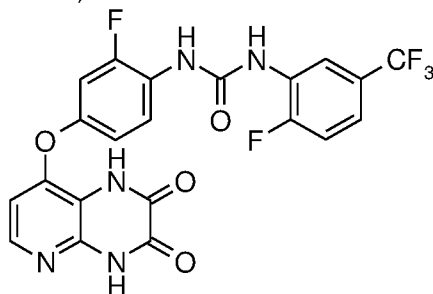


Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-аміно-3-фторфенокси)піrido[2,3-b]піразин-2,3(1H, 4H)-діоном (58 мг, 101 мкмоль) і 0,06 г розчином 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-(4-(метилсульфоніл)феніл)-1H-піразолу в CH₂Cl₂ (6,8 мл, 0,41 ммоль). Одержували цільову сполуку у виді білої твердої речовини. Вихід: 30 мг (49 %).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,30 (с, 9H, трет-Бу), 3,27 (с, 3H, SO₂CH₃), 6,45 (с, 1H, H_{Py}), 6,57 (д, 1H, J=5,7, H_{Py}), 7,00 (м, 1H, H_{аром}), 7,22 (м, 1H, H_{аром}), 7,85 (д, 2H, J=8,7, H_{аром}), 7,95 (д, 1H, J=5,7, H_{Py}), 8,07 (д, 2H, J=8,7, H_{аром}), 8,09 (м, 1H, H_{аром}), 8,94 (с, 1H, NH), 8,97 (с, 1H, H_{аром}), 11,89 (с, 1H, NH), 12,38 (с, 1H, NH); ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.): -124,6; РХ-МС (m/z): 608,1 (M+H, 100), к. т. = 2,39 хв.; МСВР (3,07 хв): m/z обчисл. для C₂₈H₂₇FN₇O₆S [M+H⁺]: 608,17221; знайдено: 608,17142.

Синтез 131

1-(4-(2,3-Діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)-2-фторфеніл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовина (AA-072)

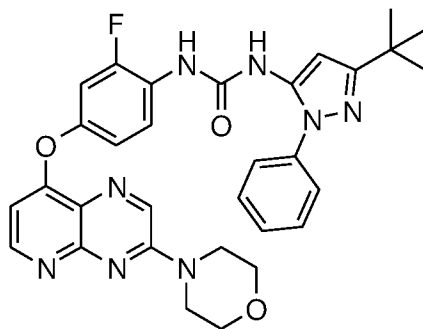


Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-аміно-3-фторфенокси)піrido[2,3-b]піразин-2,3(1H, 4H)-діоном й 1-фтор-2-ізоціанато-4-(трифторметил)бензолом, одержуючи цільову сполуку у виді бежевої твердої речовини. Вихід: 52 мг (51 %).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 6,60 (д, J=5,4, 1H, H_{Py}), 7,04 (м, 2H, H_{аром}), 7,27 (м, 1H, H_{аром}), 7,41 (м, 1H, H_{аром}), 7,52 (м, 1H, H_{аром}), 7,98 (д, J=5,4, 1H, H_{Py}), 8,22 (м, 1H, H_{аром}), 8,64 (м, 1H, H_{аром}), 9,19 (с, 1H, NH), 9,35 (с, 1H, NH), 11,92 (с, 1H, NH), 12,40 (с, 1H, NH); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 106,6, 108,2 (д, J_{FC}=22,5), 112,5, 116,0, 116,2, 116,6 (м), 119,5 (м), 120,6, 121,9 (д, J_{FC}=2,3), 123,9 (кв, J_{FC}=270), 124,3 (д, J_{FC}=10,6), 125,4 (м), 128,5 (д, J_{FC}=11,4), 140,6, 143,2, 149,0 (д, J_{FC}=10,4), 150,2, 152,0, 152,3 (д, J_{FC}=245), 153,4 (д, J_{FC}=249), 154,7, 156,0; ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.): -60,2, -123,5, -124,9; РХ-МС (m/z): 494,0 (M+H, 100), к. т. = 2,57 хв; МСВР (3,06 хв): m/z обчисл. для C₂₁H₁₂F₅N₅Na₄ [M+Na⁺]: 516,07017; знайдено: 516,06998.

Синтез 132

1-(3-Трет-бутил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)-3-(2-фтор-4-(3-морфолінопіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-071)



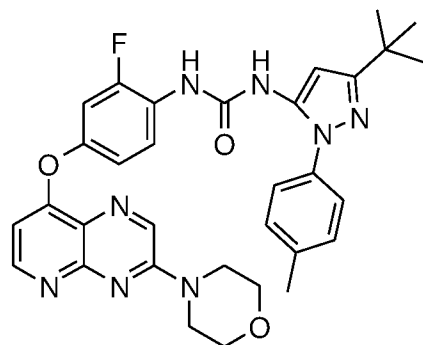
Розчин 2-фтор-4-(3-морфолінопіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)аніліну (47 мг, 138 мкмоль) у сухому ТГФ (5 мл) обробляли розчином 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-феніл-1Н-піразолу (1,1 мл 0,25 г розчину в CH_2Cl_2 , 275 мкмоль) при 0 °С. Поступово починав утворюватися жовтий осад, і через 1 годину при КТ додавали гексан (20 мл) і відфільтровували утворений жовтий осад. Зазначений осад розчиняли в $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1), випарювали на силікагелі й елюювали продукт із градієнтом від 0 % до 20 % MeOH в EtOAc , одержуючи продукт у виді ясно-жовтої твердої речовини.

Вихід: 71 мг (89 %).

^1H -ЯМР (DMCO-d_6), (м. д.), J (Гц): 1,30 (с, 9H, трет-Бу), 3,77 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3,84 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 6,41 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 6,68 (д, 1H, $J=5,2$ Гц, H_{Py}), 7,02 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,27 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,44 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,55 (м, 4H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,15 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,63 (д, 1H, $J=5,2$, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,84 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$ + $\text{H}_{\text{сечовина}}$), 8,98 (с, 1H, $\text{H}_{\text{сечовина}}$); ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6), (м. д.), J (Гц): 30,2, 32,0, 44,4, 65,9, 95,1, 105,9, 108,3 (д, $J_{\text{FH}}=22,3$), 116,3, 121,8, 122,5, 124,4 (д, $J_{\text{FH}}=10,7$), 124,5, 127,4, 129,3, 136,3, 137,0, 138,3, 149,3 (д, $J_{\text{FH}}=10,4$), 151,4, 152,1, 152,4 (д, $J_{\text{FH}}=245$), 153,7, 153,9, 160,4, 160,8; ^{19}F -ЯМР (DMCO-d_6), (м. д.): -125,3; РХ-МС (m/z): 583,1 ($\text{M}+\text{H}$, 100), к. т. = 2,33 хв; МСВР (2,88 хв): m/z обчисл. для $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{FN}_8\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 583,25759; знайдено: 583,25719.

Синтез 133

1-(3-Трет-бутил-1-*p*-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(2-фтор-4-(3-морфолінопіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-073)



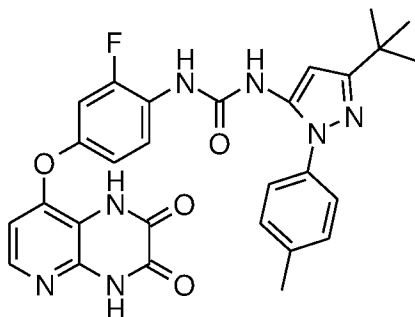
Застосовували Спосіб F2 з 2-фтор-4-(3-морфолінопіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)аніліном й 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-феніл-1Н-піразолом, одержуючи продукт у виді ясно-жовтої твердої речовини. Вихід: 97 мг (90 %).

^1H -ЯМР (DMCO-d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,29 (с, 9H, трет-Бу), 2,39 (с, 3H, CH_3), 3,77 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3,84 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 6,40 (с, 1H, H_{Py}), 6,67 (д, 1H, $J=5,3$, H_{Py}), 7,03 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,27 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,35 (д, 2H, $J=8,3$, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,41 (д, 2H, $J=8,3$, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,17 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,62 (д, 1H, $J=5,3$, H_{Py}), 8,80 (с, 1H, NH), 8,84 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 9,00 (с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6), δ (м. д.), J (Гц): 20,6, 30,2, 32,0, 44,4, 65,9, 94,6, 105,8, 108,3 (д, $J_{\text{FC}}=22,4$), 116,2, 121,7, 122,5, 124,5, 124,6 (д, $J_{\text{FC}}=10,7$), 129,7, 135,9, 136,3, 136,9 (д, $J_{\text{FC}}=5,7$), 149,2 (д, $J_{\text{FC}}=10,4$), 151,3, 152,1, 152,3 (д, $J_{\text{FC}}=245$), 153,7, 153,9, 160,4, 160,8; ^{19}F -ЯМР (DMCO-d_6), δ (м. д.): -124,8;

РХ-МС (m/z): 597,2 ($\text{M}+\text{H}$, 100), к. т. = 2,43 хв; МСВР (3,01 хв): m/z обчисл. для $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{FN}_8\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 597,27324; знайдено: 597,27289.

Синтез 134

1-(3-Трет-бутил-1-*p*-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(4-(2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)-2-фторфеніл)сечовина (AA-074)



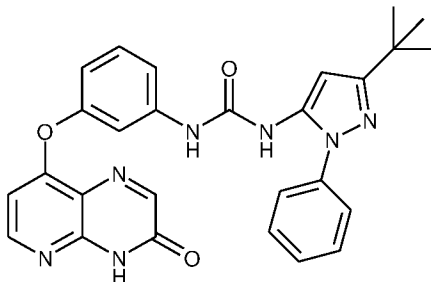
Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-аміно-3-фторфенокси)піридо[2,3-*b*]піразин-2,3(1H, 4H)-діоном й 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-*p*-толіл-1H-піразолом, одержуючи цільову сполуку у виді білої твердої речовини. Вихід: 33 мг (44 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,28 (с, 9H, трет-Бу), 2,36 (с, 3H, CH_3), 6,37 (с, 1H, $\text{H}_{\text{піразол}}$), 6,53 (д, 1H, $J=5,3$, H_{Py}), 6,91 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,08 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,29 (д, 2H, $J=8,3$, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,38 (д, 2H, $J=8,3$, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,90 (д, 1H, $J=5,3$, H_{Py}), 8,07 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 9,14 (уш с, 1H, NH), 9,24 (уш с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 12,00 (уш с, 2H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 20,6, 30,2, 32,0, 94,8, 106,6, 107,8 (д, $J_{\text{FC}}=22,4$), 115,8, 122,2, 124,3 (д, $J_{\text{FC}}=10,7$), 129,5, 136,0, 136,7, 137,2, 141,1, 142,3 (уш), 149,2 (д, $J_{\text{FC}}=9,8$), 150,7, 151,5, 151,6, 152,3 (д, $J_{\text{FC}}=245$), 153,5, 156,3 (уш), 156,4, 160,5; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.): -124,4; РХ-МС (m/z): 544,0 (M+H, 100), к. т. = 2,62 хв.;

МСВР (3,01 хв): m/z обчисл. для $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{FN}_7\text{O}_4$ [M+H $^+$]: 544,21031; знайдено: 544,21063.

Синтез 135

1-(3-Трет-бутил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)-3-(3-(3-(3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-075)

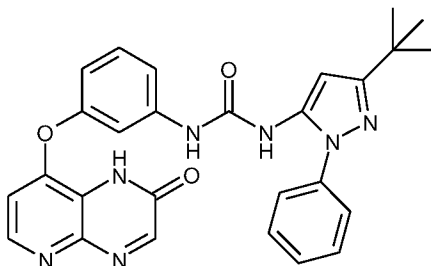


Застосовували Спосіб F2 з 8-(3-амінофенокси)піридо[2,3-*b*]піразин-3(4H)-оном й 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-феніл-1H-піразолом, одержуючи цільову сполуку у виді ясно-жовтої твердої речовини (97 мг, 62 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,27 (с, 9H, трет-Бу), 6,35 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 6,61 (д, 1H, H_{Py} , $J=5,6$ Гц), 6,84 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=1,8$ Гц, $J=8,0$ Гц), 7,20 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=1,2$ Гц, $J=8,1$ Гц), 7,36 – 7,42 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,44 (т, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=2,1$ Гц), 7,52 – 7,53 (м, 4H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,18 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,36 (д, 1H, H_{Py} , $J=5,6$ Гц), 8,44 (с, 1H, NHсечовина), 9,23 (с, 1H, NHсечовина), 12,89 (с, 1H, NHлактам). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 30,04 (трет-Бу), 31,89 (трет-Бу), 95,63, 106,54, 109,58, 113,54, 114,96, 118,38, 124,14 (2*С), 127,13, 129,14 (2*С), 130,46, 136,76, 138,40, 141,25, 145,42, 151,05, 151,42, 152,01, 154,34, 156,35, 160,40, 160,65.

Синтез 136

1-(3-Трет-бутил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)-3-(3-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-076)



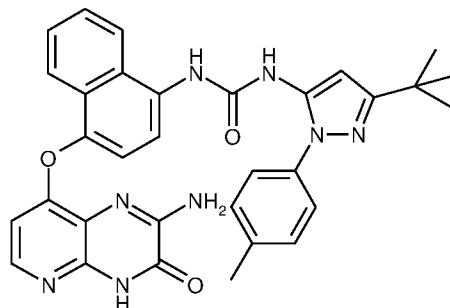
Застосовували Спосіб F2 з 8-(3-амінофенокси)піридо[2,3-*b*]піразин-2(1H)-оном й 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-феніл-1H-піразолом, одержуючи цільову сполуку у виді жовтої твердої речовини (57 мг, 29 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,27 (с, 9H, трет-Бу), 6,35 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 6,85 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,1$ Гц, $J=1,9$ Гц), 6,88 (д, 1H, H_{Py} , $J=5,3$ Гц), 7,20 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,2$ Гц, $J=1,2$ Гц), 7,37-7,42 (м, 2H,

Наром), 7,47 (т, 1Н, Наром, J=2,0 Гц), 7,52 – 7,53 (м, 4Н, Наром), 8,35-8,43 (м, 3Н, Наром), 9,23 (с, 1Н, NHсечовина), 12,54 (с, 1Н, NHлактама). ¹³С-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 30,04 (трет-Бу), 31,90 (трет-Бу), 105,11, 106,87, 109,67, 110,38, 111,17, 113,58, 115,00, 119,52, 124,14 (2*С), 127,35, 129,14 (2*С), 130,38, 136,77, 138,41, 141,21, 145,22, 151,42, 154,09, 154,55, 155,88, 160,66.

Синтез 137

1-(4-(2-Аміно-3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-б]піразин-8-ілокси)нафталін-1-іл)-3-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)сечовина (AA-077)

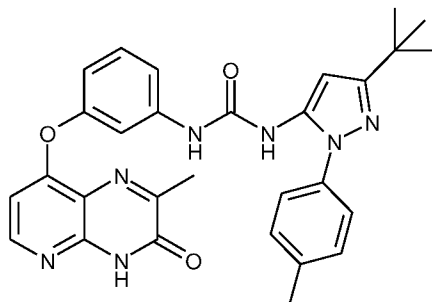


Застосовували Спосіб F2 з 2-аміно-8-(4-амінонафталін-1-ілокси)піrido[2,3-б]піразин-3(4Н)-оном й 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-п-толіл-1Н-піразолом, одержуючи цільову сполуку у виді бежевої твердої речовини (46 мг, 51 %).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,28 (с, 9Н, трет-Бу), 2,40 (с, 3Н, Ме), 6,30 (д, 1Н, Наром, J=5,5 Гц), 6,39 (с, 1Н, Наром), 7,22 (д, 1Н, Наром, J=8,3 Гц), 7,37 (д, 2Н, Наром, J=8,2 Гц), 7,46 (д, 2Н, Наром, J=8,3 Гц), 7,56 (т, 1Н, Наром, J=7,5 Гц), 7,63 (т, 1Н, Наром, J=8,0 Гц), 7,86-7,91 (м, 3Н, Наром), 8,06 (д, 1Н, Наром, J=8,5 Гц), 8,72 (с, 1Н, NHсечовина), 9,05 (с, 1Н, NHсечовина), 12,58 (с, 1Н, NHлактама). ¹³С-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 20,50 (СН₃), 30,11 (трет-Бу), 31,90 (трет-Бу), 95,11, 106,44, 116,08, 118,75, 119,35, 121,56, 122,26, 124,22 (2*С), 126,33, 126,49, 126,55, 127,85, 129,58 (2*С), 131,26, 136,07, 136,67, 137,12, 142,95, 143,56, 146,12, 151,71, 152,21, 152,72, 157,14, 160,43. МСВР (EI): m/z [M+H] обчисл. для С₃₂Н₃₀Н₈О₃: 575,2514; знайдено: 575,2519.

Синтез 138

1-(3-Трет-бутил-1-п-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(3-(2-метил-3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-б]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-078)

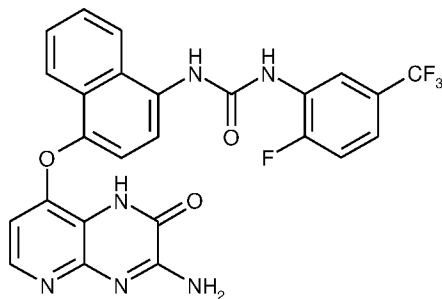


Застосовували Спосіб F2 з 8-(3-амінофенокси)-2-метилпіrido[2,3-б]піразин-3(4Н)-оном й 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-п-толіл-1Н-піразолом, одержуючи цільову сполуку у виді білої твердої речовини (89 мг, 57 %).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,26 (с, 9Н, трет-Бу), 2,36 (с, 3Н, Ме), 2,42 (с, 3Н, Ме), 6,32 (с, 1Н, Наром), 6,55 (д, 1Н, Н_{ру}, J=6,6 Гц), 6,83 (дд, 1Н, Наром, J=2,2 Гц, J=8,1 Гц), 7,21 (д, 1Н, Наром, J=7,9 Гц), 7,31 (д, 2Н, Наром, J=8,3 Гц), 7,36 (с, 1Н, Наром), 7,37 (д, 2Н, Наром, J=8,3 Гц), 7,44 (т, 1Н, Наром, J=2,1 Гц), 8,27 (д, 1Н, Н_{ру}, J=6,8 Гц), 8,48 (с, 1Н, NHсечовина), 9,30 (с, 1Н, NHсечовина), 12,75 (с, 1Н, NHлактама). ¹³С-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 20,42 (СН₃), 20,46 (СН₃), 30,08 (трет-Бу), 31,87 (трет-Бу), 95,67, 106,19, 109,72, 113,56, 114,91, 117,74, 124,08 (2*С), 129,49 (2*С), 130,38, 136,03, 136,51, 136,76, 141,44, 145,71, 150,40, 151,61, 154,30, 156,32, 158,98, 159,67, 160,33. МСВР (EI): m/z [M+H] обчисл. для С₂₉Н₂₉Н₇О₃: 524,2405; знайдено: 524,2409.

Синтез 139

1-(4-(3-Аміно-2-оксо-1,2-дигідропіrido[2,3-б]піразин-8-ілокси)нафталін-1-іл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовина (AA-079)

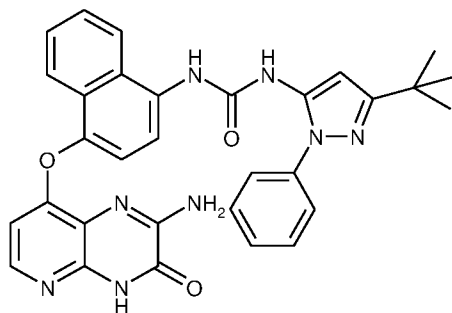


Застосовували Спосіб F2 з 3-аміно-8-(4-амінонафталін-1-ілокси)піридо[2,3-б]піразин-2(1Н)-оном й 1-фтор-2-ізоціанато-4-(трифторметил)бензолом, одержуючи цільову сполуку у виді жовто-жовтогарячої твердої речовини (31 мг, 38 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 6,30 (д, 1Н, $N_{\text{аром}}$, J=5,5 Гц), 7,34 (д, 1Н, $N_{\text{аром}}$, J=8,3 Гц), 7,41 (с, 1Н, $N_{\text{аром}}$), 7,54 (т, 1Н, $N_{\text{аром}}$, J=8,7 Гц), 7,60 (т, 1Н, $N_{\text{аром}}$, J=7,4 Гц), 7,71 (т, 1Н, $N_{\text{аром}}$, J=7,2 Гц), 7,99 (д, 1Н, $N_{\text{аром}}$, J=8,8 Гц), 8,01 (д, 1Н, $N_{\text{аром}}$, J=5,6 Гц), 8,04 (д, 1Н, $N_{\text{аром}}$, J=8,3 Гц), 8,24 (д, 1Н, $N_{\text{аром}}$, J=8,6 Гц), 8,69 (д, 1Н, $N_{\text{аром}}$, J=7,2 Гц), 9,32 (с, 1Н, $\text{NH}_{\text{сечовина}}$), 9,38 (с, 1Н, $\text{NH}_{\text{сечовина}}$), 12,39 (с, 1Н, $\text{NH}_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 104,61, 113,94, 116,00, 116,47, 118,03, 119,16, 121,96, 122,73, 124,89, 125,33, 126,53, 126,72, 127,44, 128,73, 131,24, 144,29, 145,44, 146,76, 151,08, 152,38, 152,60, 154,35, 154,77. МСВР (EI): m/z [M+H] обчисл. для $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_3$: 525,1293; знайдено: 525,1292.

Синтез 140

1-(4-(2-Аміно-3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-б]піразин-8-ілокси)нафталін-1-іл)-3-(3-трет-бутил-1-феніл-1Н-піразол-5-іл)сечовина (AA-080)

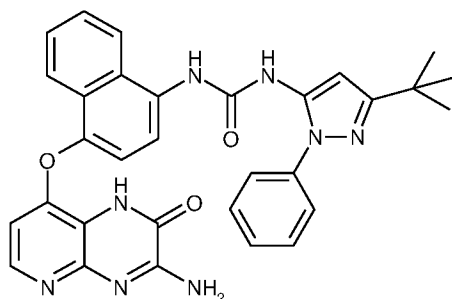


Застосовували Спосіб F2 з 2-аміно-8-(4-амінонафталін-1-ілокси)піридо[2,3-б]піразин-3(4Н)-оном й 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-феніл-1Н-піразолом, одержуючи цільову сполуку у виді блідо-рожевої твердої речовини (70 мг, 80 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,29 (с, 9Н, трет-Бу), 6,31 (д, 1Н, $N_{\text{аром}}$, J=5,5 Гц), 6,41 (с, 1Н, $N_{\text{аром}}$), 7,22 (д, 1Н, $N_{\text{аром}}$, J=8,3 Гц), 7,44 (т, 1Н, J=7,0 Гц), 7,54-7,65 (м, 6Н, $N_{\text{аром}}$), 7,85 (д, 1Н, $N_{\text{аром}}$, J=8,3 Гц), 7,88-7,91 (м, 2Н, $N_{\text{аром}}$), 8,06 (д, 1Н, $N_{\text{аром}}$, J=8,6 Гц), 8,76 (с, 1Н, $\text{NH}_{\text{сечовина}}$), 9,04 (с, 1Н, $\text{NH}_{\text{сечовина}}$), 12,58 (с, 1Н, $\text{NH}_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 30,08 (трет-Бу), 31,92 (трет-Бу), 95,69, 106,46, 116,05, 118,94, 119,36, 121,56, 122,27, 124,12 (2*С), 126,32, 126,52, 126,55, 127,11, 127,97, 129,17 (2*С), 131,22, 137,15, 138,59, 142,95, 143,56, 146,22, 151,71, 152,33, 152,72, 157,12, 160,68. МСВР (EI): m/z [M+H] обчисл. для $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_3$: 561,2357; знайдено: 561,2351.

Синтез 141

1-(4-(3-Аміно-2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-б]піразин-8-ілокси)нафталін-1-іл)-3-(3-трет-бутил-1-феніл-1Н-піразол-5-іл)сечовина (AA-081)



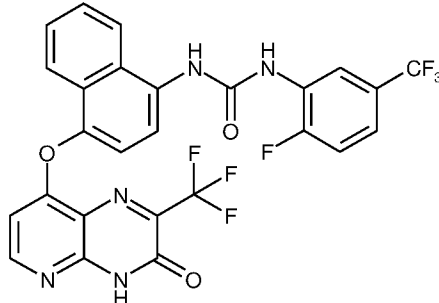
Застосовували Спосіб F2 з 3-аміно-8-(4-амінонафталін-1-ілокси)піридо[2,3-б]піразин-2(1Н)-оном й 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-феніл-1Н-піразолом, одержуючи цільову сполуку у виді жовто-жовтогарячої твердої речовини (46 мг, 44 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,30 (с, 9Н, трет-Бу), 6,28 (д, 1Н, $N_{\text{аром}}$, J=5,5 Гц), 6,42 (с, 1Н, $N_{\text{аром}}$), 7,31 (д, 1Н, $N_{\text{аром}}$, J=8,3 Гц), 7,44 (т, 1Н, J=7,1 Гц), 7,55-7,66 (м, 6Н, $N_{\text{аром}}$), 7,89-7,96 (м, 2Н,

Наром), 7,99 (д, 1Н, Наром, J=5,5 Гц), 8,08 (д, 1Н, Наром, J=8,6 Гц), 8,82 (с, 1Н, NHсечовина), 9,11 (с, 1Н, NHсечовина), 12,38 (с, 1Н, NHлактам). ¹³С-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 30,08 (трет-Ву), 31,93 (трет-Ву), 95,78, 104,61, 113,91, 116,44, 118,37, 121,92, 122,14, 124,09 (2*С), 126,45, 126,47, 126,54, 127,09, 127,73, 129,15 (2*С), 131,63, 137,13, 138,59, 144,28, 145,43, 146,74, 151,01, 151,12, 152,33, 154,75, 160,69. МСВР (EI): m/z [M+H] обчисл. для C₃₁H₂₈N₈O₃: 561,2357; знайдено: 561,2350.

Синтез 142

1-(2-Фтор-5-(трифторметил)феніл)-3-(4-(3-оксо-2-(трифторметил)-3,4-дигідропіrido[2,3-б]піразин-8-ілокси)нафталін-1-іл)сечовина (AA-082)

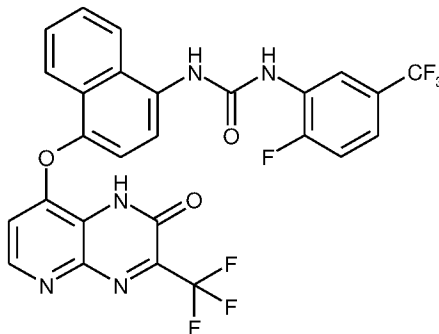


Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-амінонафталін-1-ілокси)-2-(трифторметил)піrido[2,3-б]піразин-3(4Н)-оном й 1-фтор-2-ізоціанато-4-(трифторметил)бензолом, одержуючи цільову сполуку у виді блідо-жовтої твердої речовини (31 мг, 45 %).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 6,40 (д, 1Н, Наром, J=5,7 Гц), 7,41-7,42 (м, 1Н, Наром), 7,49 (д, 1Н, Наром, J=8,3 Гц), 7,54 (т, 1Н, Наром, J=9,9 Гц), 7,60 (т, 1Н, Наром, J=7,6 Гц), 7,73 (т, 1Н, Наром, J=7,7 Гц), 7,85 (д, 1Н, Наром, J=8,4 Гц), 8,15 (д, 1Н, Наром, J=8,3 Гц), 8,29 (д, 1Н, Наром, J=8,6 Гц), 8,38 (д, 1Н, Наром, J=5,7 Гц), 8,71 (д, 1Н, Наром, J=6,0 Гц), 9,39 (с, 1Н, NHсечовина), 9,42 (с, 1Н, NHсечовина), 13,55 (с, 1Н, NHлактам). ¹³С-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 105,66, 116,02, 116,54, 117,64, 118,82, 119,29, 121,01, 121,40, 122,08, 122,72, 124,88, 125,35, 126,15, 126,86, 127,63, 128,65, 132,23, 143,10, 144,37, 146,85, 152,39, 152,48, 153,32, 154,36, 154,82, 162,35. МСВР (EI): m/z [M+H] обчисл. для C₂₆H₁₄F₇N₅O₃: 578,1058; знайдено: 578,1064.

Синтез 143

1-(2-Фтор-5-(трифторметил)феніл)-3-(4-(2-оксо-3-(трифторметил)-1,2-дигідропіrido[2,3-б]піразин-8-ілокси)нафталін-1-іл)сечовина (AA-083)



Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-амінонафталін-1-ілокси)-3-(трифторметил)піrido[2,3-б]піразин-2(1Н)-оном й 1-фтор-2-ізоціанато-4-(трифторметил)бензолом, одержуючи цільову сполуку у виді блідо-жовтої твердої речовини (5 мг, 5 %).

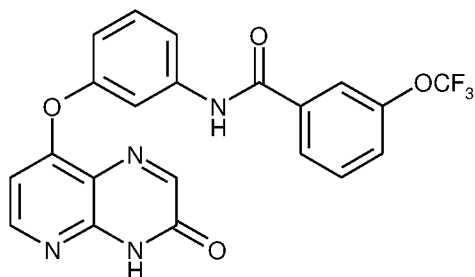
¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 6,79 (д, 1Н, Наром, J=5,3 Гц), 7,42-7,43 (м, 1Н, Наром), 7,47 (д, 1Н, Наром, J=8,3 Гц), 7,55 (т, 1Н, Наром, J=9,8 Гц), 7,62 (т, 1Н, Наром, J=7,6 Гц), 7,74 (т, 1Н, Наром, J=7,9 Гц), 7,97 (д, 1Н, Наром, J=8,5 Гц), 8,14 (д, 1Н, Наром, J=8,3 Гц), 8,28 (д, 1Н, Наром, J=8,6 Гц), 8,40 (д, 1Н, Наром, J=5,2 Гц), 9,71 (дд, 1Н, Наром, J=1,8, 7,2 Гц), 9,38 (с, 1Н, NHсечовина), 9,42 (с, 1Н, NHсечовина), 13,51 (с, 1Н, NHлактам). ¹³С-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 110,67, 116,02, 116,48, 117,14, 117,76, 118,64, 119,21, 120,84, 121,88, 122,73, 123,05, 124,89, 125,40, 126,13, 126,87, 127,05, 127,37, 128,67, 131,99, 141,78, 144,58, 146,66, 151,64, 152,39, 152,53, 154,36. МСВР (EI): m/z [M+H] обчисл. для C₂₆H₁₄F₇N₅O₃: 578,1058; знайдено: 578,1051.

(VII) Синтез амідів.

1. Аміді із загальних проміжних сполук

Синтез 144

N-(3-(3-Оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-б]піразин-8-ілокси)феніл)-3-(трифторметокси)бензамід (AA-002)

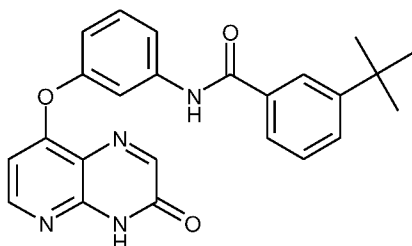


Спосіб G1: 8-(3-Амінофенокси)піrido[2,3-*b*]піразин-3(4H)-он (43 мг, 0,169 ммоль) і діізопропілетиламін (44 мкл, 0,254 ммоль) змішували в сухому ТГФ (5,0 мл) і додавали 3-трифторметоксибензоїлхлорид (57 мг, 0,254 ммоль). Одержану суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 17 год. Після охолодження до КТ випарювали розчинник у вакуумі. Одержаний олійний залишок розчиняли в ДХМ, промивали водою й висушували над $MgSO_4$. Після випарювання ДХМ одержаний залишок поміщали в Et_2O , розтирали й фільтрували, одержуючи цільову сполуку у виді білої твердої речовини (45 мг, 60 %).

1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 6,68 (д, 1H, N_{Ru} , $J=5,6$ Гц), 7,01 (ддд, 1H, $N_{аром}$, $J=8,1$ Гц, $J=2,3$ Гц, $J=0,7$ Гц), 7,50 (т, 1H, $N_{аром}$, $J=8,2$ Гц), 7,62 (д, 1H, $N_{аром}$, $J=8,3$ Гц), 7,68 – 7,72 (м, 3H, $N_{аром}$), 7,89 (с, 1H, $N_{аром}$), 7,99 (д, 1H, $N_{аром}$, $J=7,9$ Гц), 8,19 (с, 1H, $N_{аром}$), 8,39 (д, 1H, N_{Ru} , $J=5,6$ Гц), 10,53 (с, 1H, NH амід), 12,91 (с, 1H, $NH_{лактам}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 106,78, 111,77, 115,45, 117,10, 118,48, 120,08, 120,95, 124,07, 126,69, 130,39, 130,54, 136,68, 140,54, 145,47, 148,17, 151,16, 152,08, 154,21, 156,36, 160,28, 163,97. МСВР (EI): m/z $[M+H]$ обчисл. для $C_{21}H_{13}F_3N_4O_4$: 443,0962; знайдено: 443,0950.

Синтез 145

3-Трет-бутил-N-(3-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)феніл)бензамід (AA-003)

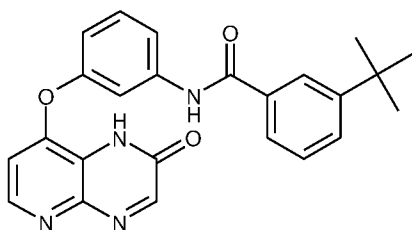


Застосовували Спосіб G1 з 8-(3-амінофенокси)піrido[2,3-*b*]піразин-3(4H)-оном й 3-трет-бутилбензоїлхлоридом, одержуючи цільову сполуку у виді білої твердої речовини (29 мг, 45 %).

1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,33 (с, 9H, трет-Бу), 6,67 (д, 1H, N_{Ru} , $J=5,6$ Гц), 6,98 (ддд, 1H, $N_{аром}$, $J=8,1$ Гц, $J=2,4$ Гц, $J=0,8$ Гц), 7,46 (т, 1H, $N_{аром}$, $J=7,7$ Гц), 7,48 (т, 1H, $N_{аром}$, $J=8,2$ Гц), 7,63 (д, 1H, $N_{аром}$, $J=7,9$ Гц), 7,70 (д, 1H, $N_{аром}$, $J=8,2$ Гц), 7,74– 7,77 (м, 2H, $N_{аром}$), 7,90 (т, 1H, $N_{аром}$, $J=1,7$ Гц), 8,19 (с, 1H, $N_{аром}$), 8,39 (д, 1H, N_{Ru} , $J=5,6$ Гц), 10,36 (с, 1H, NH амід), 12,91 (с, 1H, $NH_{лактам}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 31,00 (трет-Бу), 34,56 (трет-Бу), 106,78, 111,84, 115,20, 117,18, 118,53, 124,30, 124,79, 128,11, 128,67, 130,37, 134,44, 141,05, 145,54, 150,95, 151,20, 152,16, 154,22, 156,45, 160,45, 166,45. МСВР (EI): m/z $[M+H]$ обчисл. для $C_{24}H_{22}N_4O_3$: 415,1765; знайдено: 415,1770.

Синтез 146

3-Трет-бутил-N-(3-(2-оксо-1,2-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)феніл)бензамід (AA-029)

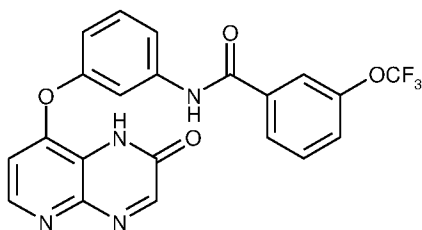


Застосовували Спосіб G1 з 8-(3-амінофенокси)піrido[2,3-*b*]піразин-2(1H)-оном й 3-трет-бутилбензоїлхлоридом, одержуючи цільову сполуку у виді білої твердої речовини (14 мг, 22 %).

1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,33 (с, 9H, трет-Бу), 6,94 (д, 1H, N_{Ru} , $J=5,3$ Гц), 7,00 (дд, 1H, $N_{аром}$, $J=8,1$ Гц, $J=2,4$ Гц), 7,46 (т, 1H, $N_{аром}$, $J=7,7$ Гц), 7,49 (т, 1H, $N_{аром}$, $J=8,1$ Гц), 7,63 (д, 1H, $N_{аром}$, $J=1,7$ Гц), 7,71 (д, 1H, $N_{аром}$, $J=8,2$ Гц), 7,75– 7,77 (м, 2H, $N_{аром}$), 7,91 (т, 1H, $N_{аром}$, $J=7,9$ Гц), 8,39 (д, 1H, N_{Ru} , $J=5,3$ Гц), 8,43 (с, 1H, $N_{аром}$), 10,37 (с, 1H, NH амід), 12,60 (с, 1H, $NH_{лактам}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 30,99 (трет-Бу), 34,55 (трет-Бу), 110,60, 111,94, 115,27, 117,23, 117,99, 124,29, 124,79, 128,11, 128,67, 130,27, 134,40, 134,96, 141,00, 150,94, 153,95, 154,77, 155,88, 166,10. МСВР (EI): m/z $[M+H]$ обчисл. для $C_{24}H_{22}N_4O_3$: 415,1765; знайдено: 415,1775.

Синтез 147

N-(3-(2-Оксо-1,2-дигідропіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)феніл)-3-(трифторметокси)бензамід (AA-030)

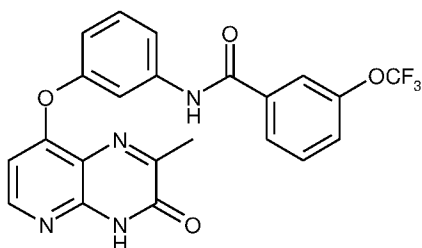


Застосовували Спосіб G1 з 8-(3-амінофеноксипіrido[2,3-b]піразин-2(1H)-оном й 3-трифторметоксибензоїлхлоридом, одержуючи цільову сполуку у виді білої твердої речовини (35 мг, 20 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 6,94 (д, 1H, H_{Py} , J=5,3 Гц), 7,03 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,1 Гц, J=2,3 Гц), 7,50 (т, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,2 Гц), 7,61-7,62 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,68 – 7,71 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,75 (т, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=2,0 Гц), 7,90 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,00 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=7,7 Гц), 8,39 (д, 1H, H_{Py} , J=5,3 Гц), 8,43 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 10,54 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{амід}}$), 12,61 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 110,64, 111,98, 115,65, 117,27, 119,00, 120,17, 121,04, 123,09, 124,18, 126,78, 130,40, 130,65, 136,75, 140,58, 145,36, 148,26, 154,01, 154,61, 164,05. МСВР (EI): m/z [M+H] обчисл. для $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$: 443,0962; знайдено: 443,0966.

Синтез 148

N-(3-(2-Метил-3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)феніл)-3-(трифторметокси)бензамід (AA-004)

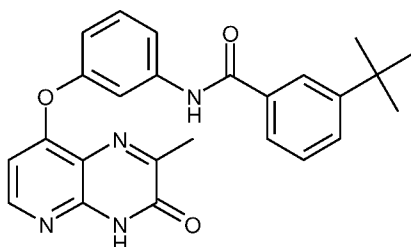


Застосовували Спосіб G1 з 8-(3-амінофеноксипіrido[2,3-b]піразин-3(4H)-оном й 3-трифторметоксибензоїлхлоридом, одержуючи цільову сполуку у виді блідо-жовтої твердої речовини (74 мг, 87 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 2,44 (с, 3H, Me), 6,62 (д, 1H, H_{Py} , J=5,6 Гц), 7,01 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,1 Гц, J=2,3 Гц), 7,50 (т, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,2 Гц), 7,61 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,4 Гц), 7,67–7,71 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,73 (т, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=2,1 Гц), 7,90 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,01 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=7,9 Гц), 8,31 (д, 1H, H_{Py} , J=5,6 Гц), 10,55 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{амід}}$), 12,77 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 20,52 (Me), 106,55, 112,11, 115,72, 117,24, 117,91, 120,03 (OCF₃), 120,23, 124,16, 126,85, 130,44, 130,62, 136,75, 140,66, 145,76, 148,26, 150,58, 154,25, 156,32, 159,24, 159,65, 164,08. МСВР (EI): m/z [M+H] обчисл. для $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$: 457,1124; знайдено: 457,1118.

Синтез 149

3-Трет-бутил-N-(3-(2-метил-3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)феніл)бензамід (AA-005)



Застосовували Спосіб G1 з 8-(3-амінофеноксипіrido[2,3-b]піразин-3(4H)-оном й 3-трет-бутилбензоїлхлоридом, одержуючи цільову сполуку у виді блідо-жовтої твердої речовини (77 мг, 97 %).

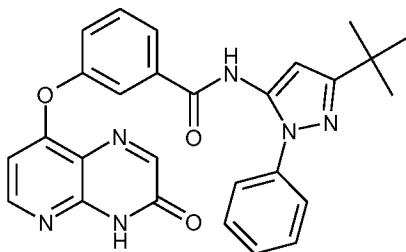
^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,33 (с, 9H, трет-Bu), 2,44 (с, 3H, Me), 6,62 (д, 1H, H_{Py} , J=5,6 Гц), 6,98 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,1 Гц, J=2,4 Гц), 7,44-7,50 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,63 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=7,9 Гц), 7,70 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,2 Гц), 7,74–7,77 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,91 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,30 (д, 1H, H_{Py} , J=5,6 Гц), 10,37 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{амід}}$), 12,77 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 20,52 (CH₃), 31,02 (трет-Bu), 34,57 (трет-Bu), 106,50, 112,06, 115,36, 117,20, 117,88, 124,36, 124,85, 128,11, 128,67, 130,34, 134,43, 141,07, 145,75, 150,58, 150,94, 154,19, 156,32, 159,20, 159,72, 166,14. МСВР (EI): m/z [M+H] обчисл. для $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$: 429,1921; знайдено: 429,1921.

(VIII) Синтез зворотних амідів.

1. Зворотні аміді із загальних проміжних сполук

Синтез 150

N-(3-Трет-бутил-1-феніл-1Н-піразол-5-іл)-3-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)бензамід (AA-001)



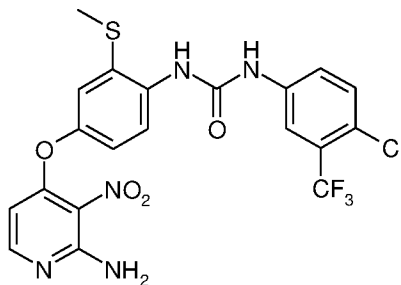
Спосіб Н1: Розчин AlMe_3 (2 г розчин у толуолі, 0,85 мл, 1,68 ммоль) додавали по краплях до охолодженого (0 °С) розчину 3-трет-бутил-1-феніл-1Н-піразол-5-аміну (362 мг, 1,68 ммоль) у ТГФ (5,0 мл). По закінченні додавання одержану суміш залишали нагріватися до кімнатної температури й продовжували перемішування протягом 30 хвилин. Потім додавали метиловий ефір 3-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)бензойної кислоти (100 мг, 0,336 ммоль) і кип'ятили одержану суміш зі зворотним холодильником протягом 19 год. Одержану суміш охолоджували до кімнатної температури й обережно гасили 5 % водн. HCl (3,0 мл). Осад, одержаний після випарювання розчинника, поміщали в CH_2Cl_2 , промивали насиченим розчином NaHCO_3 , висушували над MgSO_4 і випарювали у вакуумі. Одержаний залишок хроматографували (елюент: CH_2Cl_2 / EtOAc : від 2/1 до 1/3) і одержували цільову сполуку у виді блідо-жовтої твердої речовини (29 мг, 18 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,31 (с, 9H, трет-Бу), 6,39 (с, 1H, H_{Pyz}), 6,71 (д, 1H, H_{Pyz} , $J=5,6$ Гц), 7,29 – 7,32 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,41 – 7,44 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,47 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,1$ Гц, $J=2,4$ Гц), 7,50 – 7,52 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,61 – 7,64 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,78 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=7,7$ Гц), 8,17 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,42 (д, 1H, H_{Pyz} , $J=5,6$ Гц), 10,35 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{амід}}$), 12,94 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{лактам}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 30,03 (трет-Бу), 32,00 (трет-Бу), 100,70, 107,39, 118,62, 118,67, 122,92, 122,98, 123,45, 124,39, 126,75, 128,87, 130,68, 135,32, 138,88, 145,58, 151,30, 152,17, 154,50, 156,35, 159,73, 160,71, 164,71. МСВР (EI): m/z [M+H] обчисл. для $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3$: 481,1983; знайдено: 481,1983.

(IX) Синтез сечовин з ізоціанатів і нітро-аміно-піридинових проміжних сполук

Синтез 151

1-(4-(2-Аміно-3-нітропіридин-4-ілокси)-2-(метилтіо)феніл)-3-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)сечовина

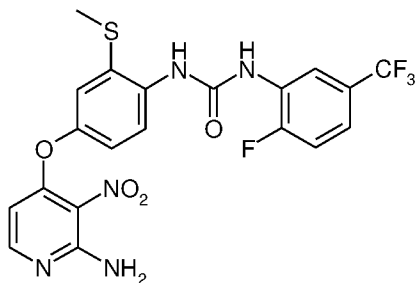


Застосовували Спосіб F2 з 4-(4-аміно-3-(метилтіо)фенокси)-3-нітропіридин-2-аміном (150 мг, 0,5 ммоль) і 4-хлор-3-трифторметилізоціанатом, одержуючи цільову сполуку (247 мг, 93 %) у виді жовтогогарячого порошку.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 2,47 (с, 3H, CH_3), 6,02 (д, 1H, H_{Pyz} , $J=5,7$ Гц), 7,04 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,8$ Гц), 7,16 (с, 2H, NH_2 , Pyz), 7,21 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,8$ Гц), 7,62 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,85 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,01 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8,8$ Гц), 8,11 (д, 1H, H_{Pyz} , $J=5,7$ Гц), 8,20 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{сечовина1}}$), 9,75 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{сечовина2}}$). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 15,6, 100,4, 116,5, 118,0, 119,8, 121,6, 122,7, 123,8, 124,0, 126,5, 126,8, 131,7, 132,0, 133,9, 139,2, 149,3, 152,4, 153,1, 153,7, 158,9. РХ-МС (m/z): 514 (M+H, 100), к. т. = 8,37 хв.

Синтез 152

1-(4-(2-Аміно-3-нітропіридин-4-ілокси)-2-(метилтіо)феніл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовина

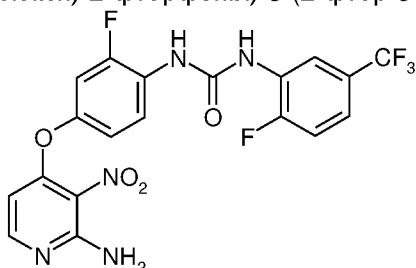


Застосовували Спосіб F2 з 4-(4-аміно-3-(метилтіо)фенокси)-3-нітропіридин-2-аміном (1,04 г, 3,57 ммоль) і 2-фтор-5-трифторметилфенілізоціанатом, одержуючи цільову сполуку (664 мг, 37 %) у виді жовтого порошку.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 2,48 (с, 3H, CH₃), 6,02 (д, 1H, H_{Py}, J=5,7 Гц), 7,02 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,7 Гц, J=2,7 Гц), 7,39 (м, 1H, H_{аром}), 7,50 (м, 1H, H_{аром}), 7,83 (д, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц), 8,01 (д, 1H, H_{Py}, J=5,7 Гц), 8,62 (дд, 1H, H_{аром}, J=7,1 Гц, J=1,6 Гц), 8,66 (с, 1H, H_{аром}), 9,69 (с, 1H, NH_{сечовина}1), 10,50 (с, 1H, NH_{сечовина}2). РХ-МС (m/z): 498 (M+H, 100), к. т. = 5,54 хв.

Синтез 153

1-(4-(2-Аміно-3-нітропіридин-4-ілокси)-2-фторфеніл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовина

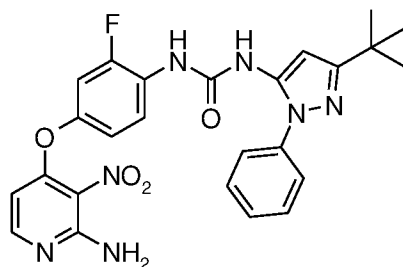


Застосовували Спосіб F2 з 4-(4-аміно-3-фторфенокси)-3-нітропіридин-2-аміном й 2-фтор-5-трифторметилфенілізоціанатом, одержуючи цільову сполуку (вихід 85 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 6,03 (д, 1H, J=5,7 Гц), 7,04 (дд, 1H, J=8,6, 2,2 Гц), 7,22 (уш, 2H), 7,33 (дд, 1H, J=8,6, 2,9 Гц), 8,60 (м, 1H), 9,22 (с, 1H), 9,37 (с, 1H). РХ-МС (m/z): 470 (M+H, 100).

Синтез 154

1-(4-(2-Аміно-3-нітропіридин-4-ілокси)-2-фторфеніл)-3-(3-трет-бутил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)сечовина



Застосовували Спосіб F3 з 3-трет-бутил-5-ізоціанато-1-феніл-1H-піразолом (15 мл, 4,05 ммоль) і 4-(4-аміно-3-фторфенокси)-3-нітропіридин-2-аміном (893 мг, 3,38 ммоль), одержуючи цільову сполуку з кількісним виходом (1,71 г) у виді жовтої твердої речовини після колонкової хроматографії із застосуванням від 5 % до 50 % EtOAc в CH₂Cl₂.

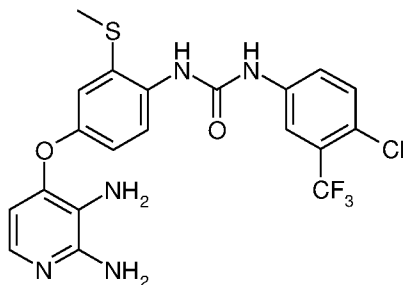
^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,28 (с, 9H, трет-Bu), 6,03 (д, 1H, J=5,7, H_{Py}), 6,40 (с, 1H, H_{Py2}), 7,01 (м, 1H, H_{аром}), 7,18 (уш с, 2H, NH₂), 7,26 (м, 1H, H_{аром}), 7,43 (м, 1H, H_{аром}), 7,54 (м, 4H, H_{аром}), 8,01 (д, 1H, J=5,7, H_{Py}), 8,16 (м, 1H, H_{аром}), 8,84 (с, 1H, NH), 8,98 (уш с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 30,1, 32,0, 95,1, 100,6, 108,6 (д, J_{FC}=22,6), 116,6, 124,4, 125,2 (д, J_{FC}=10,8), 127,3, 129,3, 136,9, 138,4, 147,7 (д, J_{FC}=10,4), 151,1, 152,1 (д, J_{FC}=246), 153,2, 153,9, 158,8, 160,8, 170,3;

^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.): -124,7; РХ-МС (m/z): 506,1 (M+H, 100), к. т. = 2,73 хв.

(X) Відновлення нітрогрупи в одержаних сполученнях проміжних сполуках (відповідно до Схеми 9)

Синтез 155

1-(4-(2,3-Діамінопіридин-4-ілокси)-2-(метилтіо)феніл)-3-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)сечовина

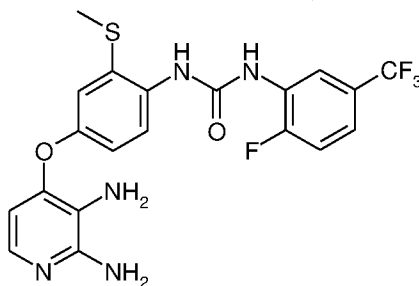


Спосіб С4. Суспензію порошку заліза (44 еквівалента, 78 мг, 1,4 ммоль) і хлориду амонію (5,8 еквівалентів, 109 мг, 2 ммоль) в етанолі (400 мкл) і воді (438 мкл) кип'ятили зі зворотним холодильником. Додавали по частинах сполуку 1-(4-(2-аміно-3-нітропіридин-4-ілокси)-2-(метилтіо)феніл)-3-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)сечовину (180 мг, 0,35 ммоль) і одержану суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при перемішуванні протягом 24 годин. Після охолодження до КТ суспензію суміші фільтрували й промивали етанолом. Після видалення розчинника неочищений порошок розчиняли в EtOAc, фільтрували для видалення осаду й випарювали, одержуючи цільову сполуку (100 мг, 59 %) у виді густої темної олії.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 2,41 (с, 3H, CH₃), 5,61 (с, 2H, NH₂,Py), 6,06 (д, 1H, H_{Py}, J=5,6 Гц), 6,79 (д, 1H, H_{аром}, J=8,7 Гц), 7,01 (с, 1H, H_{аром}), 7,26 (д, 1H, H_{Py}, J=5,6 Гц), 7,58-7,69 (м, 4H, H_{аром}), 8,12 (с, 2H, NH₂,Py), 8,27 (с, 1H, NH_{сечовина1}), 10,02 (с, 1H, NH_{сечовина3}). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 15,6, 103,8, 115,6, 116,3, 117,6, 119,9, 122,5, 122,6, 124,9, 131,7, 131,9, 132,4, 134,7, 139,5, 139,6, 144,1, 147,0, 149,9, 152,3, 152,8. РХ-МС (m/z): 484 (M+H, 100), к. т. = 5,81 хв.

Синтез 156

1-(4-(2,3-Діамінопіридин-4-ілокси)-2-(метилтіо)феніл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовина

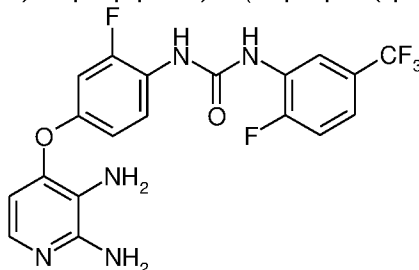


Застосовували Спосіб С4 з 1-(4-(2-аміно-3-нітропіридин-4-ілокси)-2-(метилтіо)феніл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовиною (664 мг, 1,3 ммоль), одержуючи цільову сполуку (120 мг, 19 %) у виді темного порошку після очистки колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc, потім EtOAc-MeOH: 95-5)(R_f 0,33, EtOAc-MeOH, 95:5).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 2,43 (с, 3H, CH₃), 4,45 (с, 2H, NH₂,Py), 5,57 (с, 2H, NH₂,Py), 6,07 (д, 1H, H_{Py}, J=5,6 Гц), 6,79 (дд, 1H, H_{аром}, J=8,7 Гц, J=2,7 Гц), 7,01 (д, 1H, H_{аром}, J=2,7 Гц), 7,27 (д, 1H, H_{Py}, J=5,6 Гц), 7,37 (м, 1H, H_{аром}), 7,49 (м, 1H, H_{аром}), 7,67 (д, 1H, H_{аром}, J=8,8 Гц), 8,57 (с, 1H, NH_{сечовина1}), 8,62 (дд, 1H, H_{аром}, J=7,3 Гц, J=2,0 Гц), 9,43 (с, 1H, NH_{сечовина3}). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 15,4, 103,8, 115,4, 115,9, 116,0, 116,6, 117,3, 119,0, 119,8, 124,9, 128,6, 128,7, 131,3, 131,9, 135,5, 146,8, 150,2, 152,4, 152,5, 154,3. РХ-МС (m/z): 468 (M+H, 100), к. т. = 3,48 хв.

Синтез 157

1-(4-(2,3-Діамінопіридин-4-ілокси)-2-фторфеніл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовина

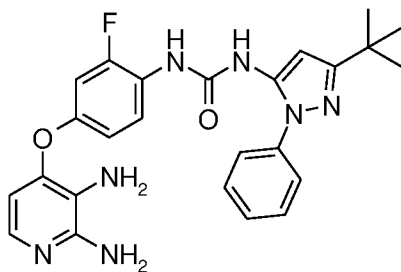


Застосовували Спосіб С2 з 1-(4-(2-аміно-3-нітропіридин-4-ілокси)-2-фторфеніл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовиною (500 мг, 1,08 ммоль), одержуючи цільову сполуку (450 мг, 95 %) у виді жовтої твердої речовини.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 5,38 (уш, 2H), 6,05 (д, 1H, J=5,9 Гц), 6,75-6,86 (м, 2H), 7,21-7,33 (м, 4H) 8,07 (дд, 1H, J=18,0, 9,7 Гц), 8,94 (уш, 1H), 9,15 (уш, 1H). РХ-МС (m/z): 440 (M+H, 100).

Синтез 158

1-(3-Трет-бутил-1-феніл-1Н-піразол-5-іл)-3-(4-(2,3-діамінопіридин-4-ілокси)-2-фторфеніл)сечовина



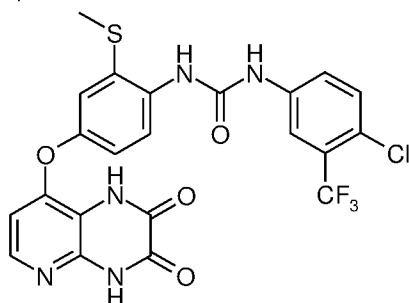
Застосовували Спосіб С2 з 1-(4-(2-аміно-3-нітропіридин-4-ілокси)-2-фторфеніл)-3-(3-трет-бутил-1-феніл-1Н-піразол-5-іл)сечовиною (810 мг, 1,60 ммоль), одержуючи цільову сполуку у виді ясно-рожевої твердої речовини (750 мг, вихід 99 %).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,28 (с, 9H, трет-Bu), 4,45 (уш с, 2H, NH_2), 5,58 (уш с, 2H, NH_2), 6,06 (д, 1H, J=5,6, H_{Py}), 6,38 (с, 1H, $\text{H}_{\text{Py}2}$), 6,78 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 6,92 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,26 (д, 1H, J=5,6, H_{Py}), 7,41 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,52 (м, 4H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,98 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,74 (с, 1H, NH), 8,82 (уш с, 1H, NH); РХ-МС (2,19 хв): m/z 476,2 (M+H, 100).

(XI) Циклізація одержаних сполученням проміжних сполук

Синтез 159

1-(4-Хлор-3-(трифторметил)феніл)-3-(4-(2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)-2-(метилтіо)феніл)сечовина (AA-051)

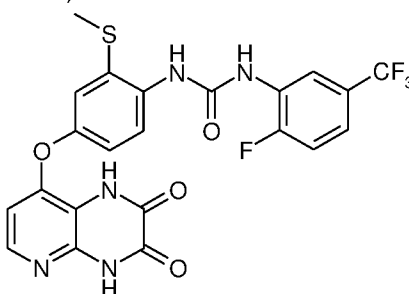


Застосовували Спосіб D3 з 1-(4-(2,3-діамінопіридин-4-ілокси)-2-(метилтіо)феніл)-3-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)сечовиною (65 мг, 0,1 ммоль), одержуючи цільову сполуку (9 мг, 12 %) у виді блідо-білого порошку.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 2,46 (с, 3H, CH_3); 6,55 (д, 1H, H_{Py} , J=5,5 Гц), 7,03 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,7 Гц, J=2,5 Гц), 7,21 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=2,6 Гц), 7,62 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,83 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,7 Гц), 7,95 (д, 1H, H_{Py} , J=5,0 Гц), 8,11 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,22 (с, 1H, NH або CH), 9,81 (с, 1H, NH або CH), 11,89 (с, 1H, NH або CH), 12,38 (с, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 15,7, 106,2, 112,2, 116,5, 117,7, 119,6, 122,2, 122,7, 122,8, 124,1, 129,6, 131,6, 131,9, 133,4, 139,2, 140,4, 143,1, 150,1, 150,4, 152,4, 15,5, 155,8. РХ-МС (m/z): 538 (M+H, 100), к. т. = 4,98 хв.

Синтез 160

1-(4-(2,3-Діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіридо [2,3-*b*]піразин-8-ілокси)-2-(метилтіо)феніл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовина (AA-052)



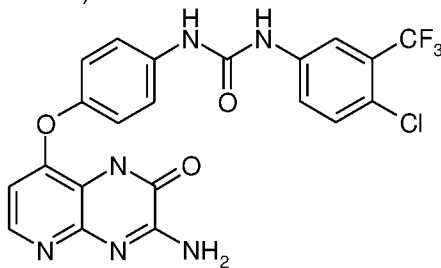
Застосовували Спосіб D3 з 1-(4-(2,3-діамінопіридин-4-ілокси)-2-(метилтіо)феніл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовиною (87 мг, 0,18 ммоль), одержуючи цільову сполуку (34 мг, 35 %) у виді порошку.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 2,47 (с, 3H, CH_3), 6,56 (д, 1H, H_{Py} , J=5,6 Гц), 7,02 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,7 Гц, J=1,7 Гц), 7,19 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=1,7 Гц), 7,39 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,50 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,82 (д, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=8,7 Гц), 7,95 (дд, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J=5,6 Гц, J=0,9 Гц), 8,63 (д, 1H, H_{Py} , J=6,7 Гц), 8,67 (с, 1H, NH), 9,52 (с, 1H, NH), 11,90 (с, 1H, NH), 12,39 (с, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 15,5, 106,2, 112,2, 115,9, 116,1, 116,7, 117,4, 119,2, 122,7, 124,6, 125,1, 128,6, 128,7, 131,9, 133,0, 140,4, 143,1, 150,3, 150,4,

152,4, 154,6, 155,8. РХ-МС (m/z): 522 (M+H, 100), к. т. = 4,82 хв.

Синтез 161

1-(4-(2-Аміно-3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-б]піразин-8-ілокси)феніл)-3-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)сечовина (АА-021)

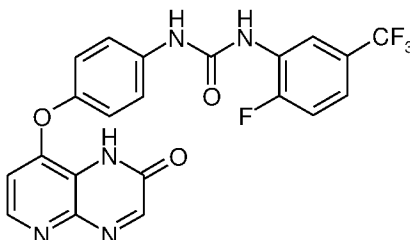


Застосовували Спосіб D4 з 1-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)-3-(4-(2,3-діамінопіридин-4-ілокси)феніл)сечовиною (50 мг, 0,12 ммоль), одержуючи цільову сполуку (10 мг, вихід 17 %) у виді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CD₃OD), δ (м. д.), J (Гц): 8,03 (м, 2H), 8,68-8,73 (м, 4H), 8,94 (дд, 1H, J=8,8, 2,6 Гц), 9,58 (м, 2H), 10,86 (уш, 1H), 11,84 (уш, 1H). РХ-МС (m/z): 491,0 (M+H, 100).

Синтез 162

1-(2-Фтор-5-(трифторметил)феніл)-3-(4-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-б]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (АА-043)

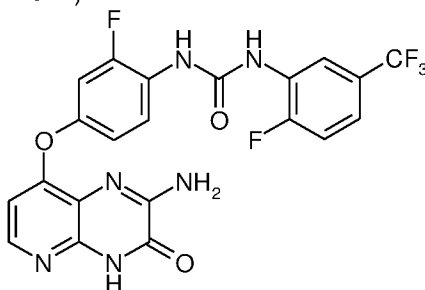


Застосовували Спосіб D1 з 1-(4-(2,3-діамінопіридин-4-ілокси)-2-фторфеніл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовиною, одержуючи цільову сполуку (вихід 32 %).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 6,70 (д, 1H, J=5,4 Гц), 7,23 (д, 2H, J=9,6 Гц), 7,39 (м, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,60 (д, 2H, J=9,6 Гц), 8,34 (д, 1H, J=5,4), 8,41 (с, 1H), 8,61 (дд, 1H, J=7,4, 1,6 Гц), 12,52 (уш, 1H). РХ-МС (m/z): 492 (M+H, 100).

Синтез 163

1-(4-(2-Аміно-3-оксо-3,4-дигідропіридо [2,3-б]піразин-8-ілокси)-2-фторфеніл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовина (АА-044)

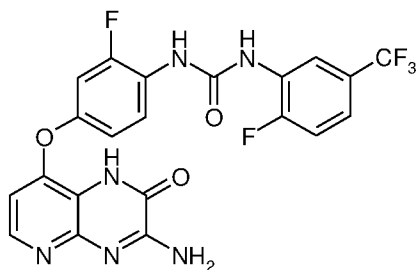


Застосовували Спосіб D4 з 1-(4-(2,3-діамінопіридин-4-ілокси)-2-фторфеніл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовиною, одержуючи 40 мг (25 %) цільової сполуки у виді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО), δ (м. д.), J (Гц): 6,57 (д, 1H, 2H, J=5,6 Гц), 7,01 (дд, 1H, J=11,7, 2,8 Гц), 7,48-7,52 (м, 2H), 8,10 (д, 1H, J=5,6 Гц), 8,15 (д, 1H, 8,4 Гц), 8,60 (дд, 1H, J=8,4, 2,8 Гц), 9,34 (уш, 1H), 9,5 (уш, 1H). РХ-МС (m/z): 493 (M+H, 100).

Синтез 164

1-(4-(3-Аміно-2-оксо-1,2-дигідропіридо [2,3-б]піразин-8-ілокси)-2-фторфеніл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовина (АА-022)



Застосовували Спосіб D4 з 1-(4-(2,3-діамінопіридин-4-ілокси)-2-фторфеніл)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)феніл)сечовиною, одержуючи цільову сполуку (вихід 38 %).

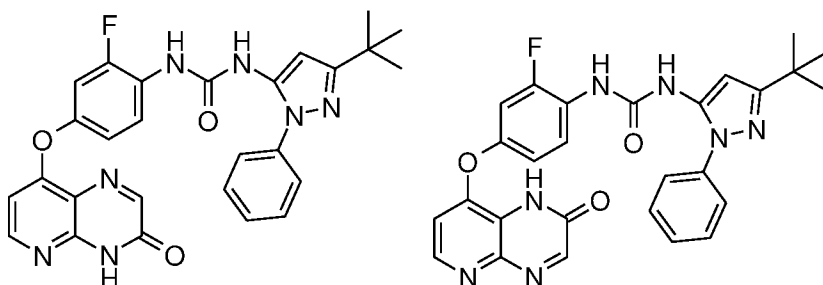
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 6,56 (д, 1H, J=5,4 Гц), 7,02 (дд, 1H, J=9,2, 2,7 Гц), 7,24 (дд, 1H, J=11,3, 2,6 Гц), 7,47-7,52 (м, 2H), 8,10 (д, 1H, 5,4 Гц), 8,15 (м, 1H), 8,61 (дд, 1H, J=7,3, 2,5 Гц), 9,35 (уш, 1H), 9,50 (уш, 1H). РХ-МС (m/z): 493 (M+H, 100).

Синтез 165

1-(3-Трет-бутил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)-3-(2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-b]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина

и

1-(3-Трет-бутил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)-3-(2-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-b]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-019 й AA-089)



Застосовували Спосіб D1 з 1-(3-трет-бутил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)-3-(4-(2,3-діамінопіридин-4-ілокси)-2-фторфеніл)сечовиною (730 мг, 1,54 ммоль), одержуючи 1-(3-трет-бутил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)-3-(2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-b]піразин-8-ілокси)феніл)сечовину в першій фракції (412 мг, 52 %) і 1-(3-трет-бутил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)-3-(2-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-b]піразин-8-ілокси)феніл)сечовину в другій фракції (300 мг, 38 %).

1-(3-Трет-бутил-1-феніл-1H-піразол-5-іл)-3-(2-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигідропіридо[2,3-b]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина:

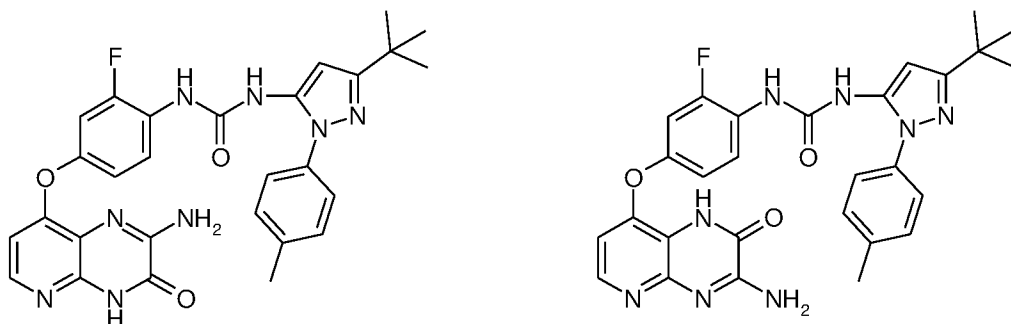
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,30 (с, 9H, трет-Бу), 6,41 (с, 1H, H_{піразол}), 6,92 (д, 1H, J=5,4, H_{py}), 7,08 (м, 1H, H_{аром}), 7,31 (м, 1H, H_{аром}), 7,44 (м, 1H, H_{аром}), 7,55 (м, 4H, H_{аром}), 8,18 (м, 1H, H_{аром}), 8,37 (д, 1H, J=5,4, H_{py}), 8,43 (с, 1H, H_{аром}), 8,85 (с, 1H, NH), 9,01 (уш с, 1H, NH); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 30,2, 32,0, 95,1, 99,5, 108,6 (д, J_{FC}=22,5), 116,5, 121,7, 124,4, 124,9 (д, J_{FC}=10,8), 127,4, 129,3, 135,1, 136,9, 138,4, 139,5, 145,3 (уш), 148,4 (д, J_{FC}=10,4), 149,7, 151,4, 152,2 (д, J_{FC}=248), 160,8; ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.): -124,7; РХ-МС (m/z): 514,1(M+H, 100), к. т. = 2,54 хв.; МСВР (3,10 хв): m/z обчисл. для C₂₇H₂₅FN₇O₃ (M+H, 100)⁺: 514,19974; знайдено: 514,19856.

Синтез 166

1-(4-(2-Аміно-3-оксо-3,4-дигідропіридо [2,3-b]піразин-8-ілокси)-2-фторфеніл)-3-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)сечовина (AA-057)

і

1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(2-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигідропіридо [2,3-b]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-085)



Застосовували Спосіб D4 з 1-(3-трет-бутил-1-п-толіл-1H-піразол-5-іл)-3-(4-(2,3-діамінопіридин-4-

ілокси)-2-фторфеніл)сечовиною (250 мг, 0,51 ммоль), одержуючи після хроматографування 1-(4-(2-аміно-3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)-2-фторфеніл)-3-(3-трет-бутил-1-*p*-толіл-1Н-піразол-5-іл)сечовину (AA-057) (25 мг, вихід 9 %) і 1-(3-трет-бутил-1-*p*-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(2-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигідропіrido [2,3-*b*]піразин-8-ілокси)феніл)сечовину (AA-085) (15 мг, вихід 6 %).

1-(4-(2-Аміно-3-оксо-3,4-дигідропіrido [2,3-*b*]піразин-8-ілокси)-2-фторфеніл)-3-(3-трет-бутил-1-*p*-толіл-1Н-піразол-5-іл)сечовина (AA-057):

¹H-ЯМР (CD₃OD), δ (м. д.), J(Гц): 1,36 (с, 9H), 6,46 (с, 1H), 6,65 (д, 1H, J=5,7 Гц), 6,97 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,04 (дд, 1H, J=9,0, 2,6 Гц), 7,41 (система АВ, 4H) 8,05 (д, 1H, J=5,7 Гц), 8,11 (т, 1H, J=9,0 Гц), 8,79 (уш, 1H), 9,00 (уш, 1H), 11,24 (уш, 1H), 12,26 (уш, 1H). РХ-МС (m/z): 544(M+H, 100).

1-(3-Трет-бутил-1-*p*-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(2-фтор-4-(2-оксо-1,2-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-085):

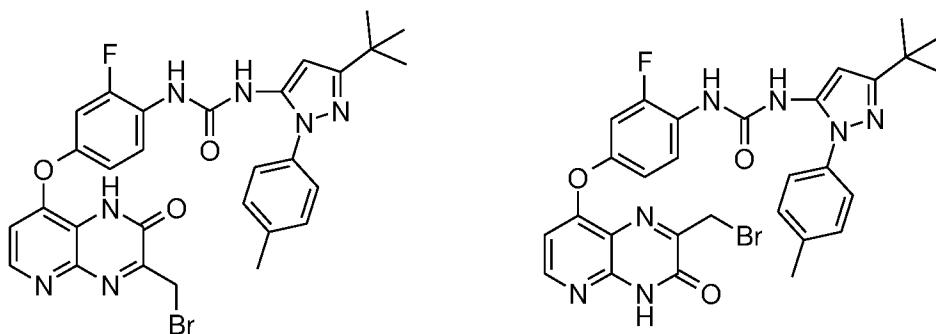
¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,31-1,28 (м, 9H), 3,33 (с, 3H), 6,43 (с, 1H), 6,66 (д, 1H, J=5,6 Гц), 7,05 (дд, 1H, J=8,1, 2,0 Гц), 7,31 (дд, 1H, J=11,8, 2,0 Гц), 7,45 (д, 1H, J=8,3 Гц), 7,85 (дд, 1H, J=8,0, 3,3 Гц), 8,15 (т, 1H, J=9,2 Гц), 8,18 (с, 1H), 8,38 (д, 1H, J=6,0 Гц), 8,62 (д, 1H, J=3,3 Гц), 8,90 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 12,93 (уш, 1H). РХ-МС: 544 (M+H, 100). МСВР: m/z обчисл. для C₂₇H₂₅FN₈O (M+H, 100): 543,2263; знайдено: 543,2262.

Синтез 167

1-(4-(3-(Бромметил)-2-оксо-1,2-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)-2-фторфеніл)-3-(3-трет-бутил-1-*p*-толіл-1Н-піразол-5-іл)сечовина (AA-058)

i

1-(4-(2-(бромметил)-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)-2-фторфеніл)-3-(3-трет-бутил-1-*p*-толіл-1Н-піразол-5-іл)сечовина (AA-059)



Спосіб D8: До розчину 1-(3-трет-бутил-1-*p*-толіл-1Н-піразол-5-іл)-3-(4-(2,3-діамінопіридин-4-ілокси)-2-фторфеніл)сечовини (300 мг, 0,61 ммоль) у сухому етанолі (5 мл) додавали за один прийом етиловий ефір 3-бром-2-оксопропанової кислоти (390 мг, 2 ммоль). Одержану суспензію кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 діб. Потім випарювали розчинник і хроматографували на приладі Biotage, одержуючи 24 мг (вихід 6 %) 1-(4-(3-(бромметил)-2-оксо-1,2-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)-2-фторфеніл)-3-(3-трет-бутил-1-*p*-толіл-1Н-піразол-5-іл)сечовини й 13 мг (вихід 4 %) 1-(4-(2-(бромметил)-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)-2-фторфеніл)-3-(3-трет-бутил-1-*p*-толіл-1Н-піразол-5-іл)сечовини.

1-(4-(3-(Бромметил)-2-оксо-1,2-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)-2-фторфеніл)-3-(3-трет-бутил-1-*p*-толіл-1Н-піразол-5-іл)сечовина (AA-058):

¹H-ЯМР (CD₃OD), δ (м. д.), J(Гц): 1,34 (с, 9H), 2,42 (с, 3H), 4,63 (с, 2H), 6,46 (с, 1H), 6,66 (д, 1H, J=5,6 Гц), 7,05 (1H, дд, J=9,0, 2,5 Гц), 7,13 (1H, дд, J=9,0, 2,5 Гц), 7,37-7,35 (АВ, 4H), 8,16 (т, 1H, J=9,0), 8,34 (д, 1H, J=5,6 Гц); РХ-МС (m/z): 622-620 (M+H, 100).

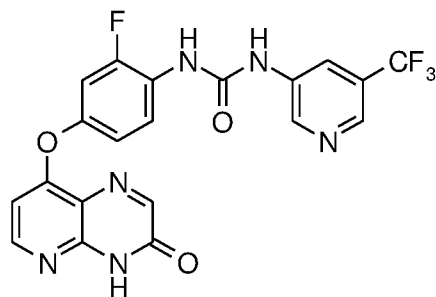
1-(4-(2-(Бромметил)-3-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)-2-фторфеніл)-3-(3-трет-бутил-1-*p*-толіл-1Н-піразол-5-іл)сечовина (AA-059):

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,27 (с, 9H), 2,08 (с, 3H), 2,39 (с, 2H), 6,92-6,90 (м, 2H), 7,12 (м, 1H), 7,13 (м, 1H), 7,38-7,35 (4H, АВ), 7,92 (1H, д, J=5,7 Гц), 8,09 (1H, дд, J=4,7, 5,0 Гц), 8,74 (1H, с), 8,92(1H, уш); РХ-МС (m/z): 622-620 (M+H, 100).

(XII) Синтез сечовин з активованих карбаматів й амінних проміжних сполук

Синтез 168

1-(2-Фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)феніл)-3-(5-(трифторметил)піридин-3-іл)сечовина (AA-069)

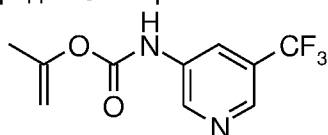


Спосіб F5. Наважки 8-(4-аміно-3-фторфенокси)піридо[2,3-*b*]піразин-3(4H)-ону (26 мг, 96 мкмоль) і проп-1-ен-2-іл 5-(трифторметил)піридин-3-ілкарбамату (45,8 мг, 186 мкмоль) поміщали в круглодонну колбу об'ємом 10 мл, пропускали аргон і додавали сухий ТГФ (3 мл). До одержаної суміші додавали *N*-метилпіролідін (1 крапля) і кип'ятили зазначену суміш зі зворотним холодильником протягом 48 год. Випарювали летучі речовини, знову розчиняли одержану суміш в MeOH (3 мл), випарювали на силікагелі, поміщеному в силікагелеву колонку, і очищали за допомогою градієнта 0 – 20 % MeOH в EtOAc. Вихід: 5 мг (11 %).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 6,66 (д, J=5,6, 1H, H_{Py}), 7,08 (м, 1H, H_{аром}), 7,35 (м, 1H, H_{аром}), 8,13 (м, 1H, H_{аром}), 8,18 (с, 1H, H_{аром}), 8,38 (д, J=5,6, 1H, H_{Py}), 8,46 (с, 1H, H_{аром}), 8,59 (с, 1H, H_{аром}), 8,77 (с, 1H, H_{аром}), 8,96 (с, 1H, NH), 9,67 (с, 1H, NH), 12,95 (с, 1H, NH); ¹⁹F-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.): -60,6, -123,7; PX-МС (m/z): PX-МС: 461,1(M+H, 100), к. т. = 2,44 хв; МСВР (7,17 хв): m/z обчисл. для C₂₀H₁₃F₄N₆O₃ [M+H⁺]: 461,09798; знайдено: 461,09771.

Синтез 169

Проп-1-ен-2-іл-5-(трифторметил)піридин-3-ілкарбамат

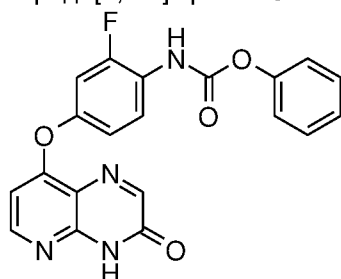


5-(Трифторметил)піридин-3-амін (883 мг, 5,45 ммоль) суспендували в сухому ТГФ (20 мл) і додавали *N*-метилпіролідін (680 мкл, 6,54 ммоль), одержуючи коричневу суспензію. Одержану суміш охолоджували до 0 °С і додавали по краплях ізопропенілхлорформіат (715 мкл, 6,54 ммоль) протягом 15 хв. Залишали суспензію нагріватися до КТ і перемішували протягом 4 год. Додавали EtOAc (60 мл) і H₂O (10 мл), відокремлювали органічний шар, промивали 50 % розчином солі (10 мл), висушували (MgSO₄), фільтрували й упарювали до одержання коричневої олії, яка тверднула при стоянні (1,05 г). Одержану тверду речовину поміщали в CH₂Cl₂ (4 мл) і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи EtOAc в CH₂Cl₂ (6 % → 40 %), з одержанням білої твердої речовини. Вихід: 600 мг (45 %).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,96 (с, 3H, CH₃), 4,78 (м, 1H, CH), 4,80 (м, 1H, CH), 8,27 (уш, 1H, H_{аром}), 8,62 (уш, 1H, H_{аром}), 8,86 (д, J=5,5, 1H, H_{Py}), 10,54 (с, 1H, NH); ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 19,3, 102,1, 121,2, 123,5 (кв, J_{FC}=272), 125,1 (кв, J_{FC}=31), 135,8, 139,8 (кв, J_{FC}=3,8), 143,7, 151,3, 152,2; ¹⁹F-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.): -61,2; PX-МС (m/z): m/z 247,0 (M+H, 100), к. т. = 4,49 хв.

Синтез 170

Феніл-2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбамат



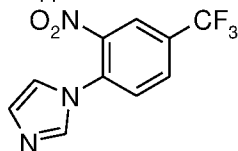
Сухий піридин (125 мкл, 1,55 ммоль) додавали до суспензії 8-(4-аміно-3-фторфенокси)піридо [2,3-*b*]піразин-3(4H)-ону (307 мг, 1,13 ммоль) у сухому ТГФ (20 мл) в атмосфері аргону й охолоджували одержану суміш до 0 °С. Додавали по краплях протягом 5 хв. фенілхлорформіат (170 мкл, 1,35 ммоль) і одержану ясно-коричневу суміш перемішували при 0 °С ще протягом 5 хв., після чого зазначену суміш залишали нагріватися до КТ і перемішували протягом 150 хв. Одержану коричневатую суміш упарювали досуха й розбавляли одержаний залишок EtOAc (60 мл) і H₂O (30 мл). Відокремлювали органічний шар, фільтрували (80 мг неочищеного продукту) і промивали фільтрат насиченим водним розчином NaHCO₃ і розчином солі. Органічний шар випарювали досуха, знову розчиняли в CH₂Cl₂ і

хроматографували на колонці Biotage 25+M, елюючи 20 %→100 % EtOAc в CH₂Cl₂, з одержанням цільової сполуки у виді білої твердої речовини. Вихід: 280 мг (81 %).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 6,71 (д, J=5,6, 1H, H_{Py}), 7,09 (м, 1H, H_{аром}), 7,23 (д, J=7,9, 2H, H_{аром}), 7,26 (т, J=7,9, 1H, H_{аром}), 7,33 (м, 1H, H_{аром}), 7,43 (д, J=7,9, 2H, H_{аром}), 7,75 (м, 1H, H_{аром}), 8,18 (с, 1H, H_{аром}), 8,39 (д, J=5,6, 1H, H_{Py}), 10,06 (с, 1H, NH_{ос}), 12,97 (с, 1H, NH); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 107,1, 108,6 (д, J_{FC}=22,9), 116,1 (д, J_{FC}=3,3), 118,6, 121,8, 122,9 (д, J_{FC}=12,0), 125,5, 125,6 (уш), 129,4, 145,6, 150,6, 151,3, 151,4 (уш), 152,3, 152,4, 154,8 (д, J_{FC}=245), 156,4, 160,0; ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.): -119,2; РХ-МС (m/z): 393,1 (M+H, 100), к. т. = 2,44 хв.

Синтез 171

1-(2-Нітро-4-(трифторметил)феніл)-1H-імідазол

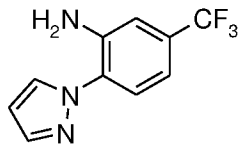


Суміш імідазолу (0,997 г, 14,65 ммоль) і трет-БуОК (1,722 г, 15,35 ммоль) поміщали в колбу об'ємом 100 мл в атмосфері Ar і розчиняли в сухому ДМСО (15 мл), одержуючи безбарвний розчин. Через 5 хв додавали протягом 30 с 1-фтор-2-нітро-4-(трифторметил)бензол (2,04 мл, 14,58 ммоль), при цьому реакційна суміш негайно темніла до чорного кольору. Також було відмічене підвищення температури. Одержаний чорний розчин перемішували при КТ протягом 20 хв. Додавали крижану воду (60 мл) і EtOAc (50 мл), відокремлювали органічний шар й екстрагували водну фазу двічі по 20 мл EtOAc. Органічний шар промивали H₂O (2 × 30 мл), розчином солі, висушували, фільтрували й випарювали, одержуючи цільову сполуку у виді жовтогарячої олії. Вихід: 3,66 г (97 %).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 7,14 (с, 1H, H_{аром}), 7,49 (с, 1H, H_{аром}), 7,97 (д, J=8,4, 1H, H_{аром}), 7,99 (с, 1H, H_{аром}), 8,28 (д, J=8,4, 1H, H_{аром}), 8,59 (с, 1H, H_{аром}); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 120,4, 122,7 (д, J_{FC}=274), 122,9, 129,5 (д, J_{FC}=34), 129,9, 130,0, 130,9, 133,4, 137,4, 144,5; ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.): -60,8; РХ-МС (m/z): 258,1 (M+H, 100), к. т. = 1,37 хв.

Синтез 172

2-(1H-піразол-1-іл)-5-(трифторметил)анілін

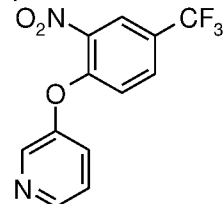


Застосовували Спосіб С3 з 1-(2-нітро-4-(трифторметил)феніл)-1H-піразолом (1,80 г, 7,00 ммоль) в EtOH (40 мл), одержуючи 760 мг (48 %) цільової сполуки у виді білих кристалів після перекристалізації з гексану.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 6,12 (с, 2H, NH₂), 6,56 (vt, J=2,1, 1H, H_{аром}), 6,95 (дд, J=8,3, ⁴J_{FH}=1,7, 1H, H_{аром}), 7,24 (д, ⁴J_{FH}=1,7, 1H, H_{аром}), 7,48 (д, J=8,3, 1H, H_{аром}), 7,82 (д, J=1,8, 1H, H_{аром}), 8,23 (д, J=2,5, 1H, H_{аром}); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 106,9, 112,1, 112,9, 124,1 (д, J_{FC}=273), 124,2, 127,4, 128,3 (д, J_{FC}=31,7), 130,6, 140,5, 142,1; ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.): -60,8.

Синтез 173

3-(2-Нітро-4-(трифторметил)фенокси)піридин



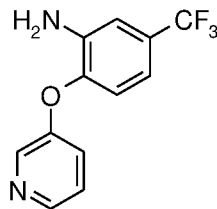
Коричневий розчин 1-фтор-2-нітро-4-(трифторметил)бензолу (2,01 г, 9,61 ммоль) і 3-гідроксипіридину (0,923 г, 9,71 ммоль) у сухому ДМФА (15 мл) в атмосфері Ar обробляли карбонатом цезію (3,28 г, 10,07 ммоль) за один прийом і перемішували одержану коричневу суміш при КТ протягом 2 год. Додавали H₂O (50 мл) і EtOAc (50 мл) і відокремлювали органічний шар. Водний шар екстрагували EtOAc (2 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали H₂O (3 × 40 мл), розчином солі (40 мл), висушували (MgSO₄), фільтрували й упарювали досуха, одержуючи ясно-жовту тверду речовину. Вихід: 2,62 г (96 %).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 7,33 (д, J=8,7, 1H, H_{аром}), 7,53 (м, 1H, H_{аром}), 7,71 (м, 1H, H_{аром}), 8,04 (дд, J=8,9, ⁴J_{FH}=2,3, 1H, H_{аром}), 8,49 (д, ⁴J_{FH}=2,2, 1H, H_{аром}), 8,52 (м, 1H, H_{аром}), 8,55 (д, J=2,9, 1H, H_{аром}); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 120,7, 122,9 (д, J_{FC}=274), 123,4, 124,3 (д, J_{FC}=33,9), 125,0, 127,2, 131,7, 140,6, 141,6, 146,6, 151,3, 152,1; ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.): -60,4; РХ-МС (m/z): 285,0

(M+H, 100), к. т. = 2,40 хв.

Синтез 174

2-(Піридин-3-ілокси)-5-(трифторметил)анілін

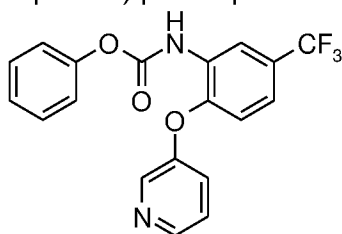


Застосовували Спосіб С3 з 3-(2-нітро-4-(трифторметил)фенокси)піридином (594 мг, 2,090 ммоль), одержуючи цільову сполуку у виді білої кристалічної твердої речовини. Вихід: 501 мг (94 %).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 5,55 (с, 2H, NH₂), 6,83 (д, J=8,2, 1H, H_{аром}), 6,94 (д, J=8,2, 1H, H_{аром}), 7,13 (с, 1H, H_{аром}), 7,33 (м, 1H, H_{аром}), 7,39 (м, 1H, H_{аром}), 8,33 (м, 1H, H_{аром}), 8,37 (м, 1H, H_{аром}); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 111,7, 112,5, 119,7, 124,3 (д, J_{FC}=274), 124,4, 124,5, 125,8 (д, J_{FC}=33,9), 140,2, 141,0, 144,0, 144,1, 153,0; ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.): -60,3; PX-МС m/z: 255,0 (M+H, 100), к. т. = 2,26 хв.

Синтез 175

Феніл-2-(піридин-3-ілокси)-5-(трифторметил)фенілкарбамат

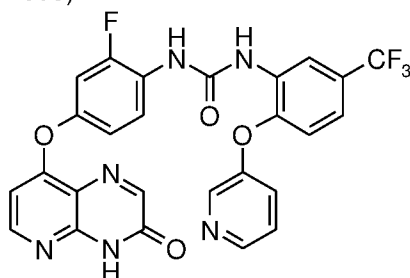


Жовтий розчин 2-(піридин-3-ілокси)-5-(трифторметил)аніліну (263 мг, 1,035 ммоль) і піридину (108 мкл, 1,341 ммоль) у сухому ТГФ (8 мл) обробляли по краплях фенілхлорформіатом (156 мкл, 1,242 ммоль) протягом 5 хв. при 0 °С. Одержану жовту суспензію перемішували при 0 °С ще протягом 5 хв., залишали нагріватися до кімнатної температури й перемішували протягом 3 год. Одержану жовту суспензію фільтрували через бавовну, промивали Et₂O і розбавляли EtOAc. Одержаний жовтий розчин промивали насич. водним розчином NaHCO₃ (30 мл) і H₂O (30 мл), висушували й упарювали досуха, одержуючи жовту олію. Очистку на колонці проводили до одержання жовто-коричневої твердої речовини. Вихід: 300 мг (77 %).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 6,90 (д, J=8,5, 1H, H_{аром}), 7,23 (м, 2H, H_{аром}), 7,30 (м, 2H, H_{аром}), 7,42 (м, 4H, H_{аром}), 7,76 (уш с, 1H, H_{аром}), 8,55 (м, 1H, H_{аром}), 8,64 (уш с, 1H, NH); PX-МС (m/z): 375,0 (M+H, 100), к. т. = 2,62 хв.

Синтез 176

1-(2-Фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-8-ілокси)феніл)-3-(2-(піридин-3-ілокси)-5-(трифторметил)феніл)сечовина (AA-093)



Застосовували Спосіб F2 з 8-(4-аміно-3-фторфенокси)піrido[2,3-b]піразин-3(4H)-оном (30,6 мг, 0,112 ммоль) і 60,6 г розчином феніл-2-(піридин-3-ілокси)-5-(трифторметил)фенілкарбамату (1,6 мл, 0,097 ммоль). Через 40 год. одержану суміш випарювали на силікагелі й поміщали на колонку Biotage 12+M, яку елюювали 40 %-100 % EtOAc у ДХМ. Вихід: 4 мг (7 %).

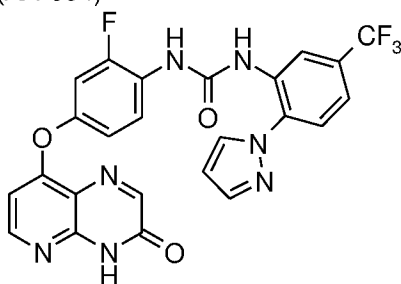
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 6,64 (д, J=5,6, 1H, H_{py}), 7,02 (д, J=8,5, 1H, H_{аром}), 7,07 (м, 1H, H_{аром}), 7,32 (м, 2H, H_{аром}), 7,53 (м, 1H, H_{аром}), 7,65 (м, 1H, H_{аром}), 8,15 (с, 1H, H_{аром}), 8,26 (м, 1H, H_{аром}), 8,38 (д, J=5,6, 1H, H_{аром}), 8,50 (м, 1H, H_{аром}), 8,58 (д, J=2,8, 1H, H_{аром}), 8,74 (д, J=2,8, 1H, H_{аром}), 9,36 (с, 1H, NH), 9,39 (с, 1H, NH), 12,88 (с, 1H, NH); PX-МС (m/z): 553,1 (M+H, 100), к. т. = 2,63 хв.; MСВР (3,22 хв): m/z обчисл. для C₂₆H₁₆F₄N₆O₄ (M+H, 100)⁺: 553,12419; знайдено: 553,12312.

Синтез 177

1-(2-(1H-піразол-1-іл)-5-(трифторметил)феніл)-3-(2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido

[2,3-

b]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-094)

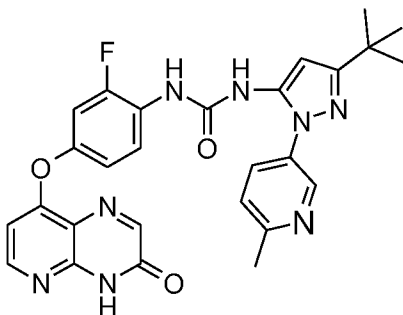


Спосіб F4: Суміш феніл2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбамату (36,3 мг, 0,093 ммоль) і 2-(1*H*-імідазол-1-іл)-5-(трифторметил)аніліну (21,1 мг, 0,093 ммоль) розчиняли в сухому ДМСО (250 мкл) і перемішували одержаний жовтогарячий розчин при 60 °С протягом 7 год. Одержаний розчин розбавляли H₂O, екстрагували EtOAc, органічний шар висушували й упарювали досуха. Після колонки (ДХМ/EtOAc) одержану олію розтирали з EtOAc і збирали одержану білу тверду речовину. Вихід: 11 мг (23 %).

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м. д.), J (Гц): 6,67 (м, 2H, *H*_{аром}), 7,07 (м, 1H, *H*_{аром}), 7,31 (м, 1H, *H*_{аром}), 7,53 (м, 1H, *H*_{аром}), 7,69 (м, 1H, *H*_{аром}), 7,93 (с, 1H, *H*_{аром}), 8,04 (м, 1H, *H*_{аром}), 8,19 (с, 1H, *H*_{аром}), 8,35 (м, 1H, *H*_{аром}), 8,39 (м, 1H, *H*_{аром}), 8,59 (с, 1H, *H*_{аром}), 9,40 (с, 1H, *H*_{аром}), 9,52 (с, 1H, *H*_{аром}), 12,93 (с, 1H, *H*_{аром}); ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м. д.): -60,3, -122,1; РХ-МС (m/z): 526,1 (M+H, 100), к. т. = 2,54 хв.; МСВР (3,10 хв): m/z обчисл. для C₂₄H₁₅F₄N₇O₃ (M+H, 100)⁺: 526,12453; знайдено: 526,12498;

Синтез 178

1-(3-Трет-бутил-1-(6-метилпіридин-3-іл)-1*H*-піразол-5-іл)-3-(2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido [2,3-*b*]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-084)



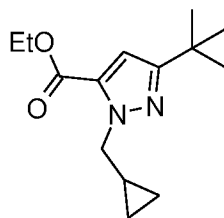
Застосовували Спосіб F4 з 65 мг (0,17 ммоль) феніл2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)фенілкарбамату й 45 мг (0,2 ммоль) 3-трет-бутил-1-(6-метилпіридин-3-іл)-1*H*-піразол-5-аміну (Regan, J. et al., J. Med. Chem. 2002, 45, 2994-3008). Одержували 15 мг, вихід 17 %, цільової сполуки.

¹H-ЯМР (CD₃OD), δ (м. д.), J(Гц): 1,31-1,28 (м, 9H), 3,33 (с, 3H), 6,43 (с, 1H), 6,66 (д, 1H, J=5,6 Гц), 7,05 (дд, 1H, J=8,1, 2,0 Гц), 7,31 (дд, 1H, J=11,8, 2,0 Гц), 7,45 (д, 1H, J=8,3 Гц), 7,85 (дд, 1H, J=8,0, 3,3 Гц), 8,15 (т, 1H, J=9,2 Гц), 8,18 (с, 1H), 8,38 (д, 1H, J=6,0 Гц), 8,62 (д, 1H, J=3,3 Гц), 8,90 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 12,93 (уш, 1H). РХ-МС (m/z): 529,12 (M+H, 100). МСВР: m/z обчисл. для C₂₇H₂₅FN₈O (M+H, 100): 529,2106; знайдено: 529,2095.

(XI) Утворення сечовин через перегрупування Курціуса

Синтез 179

Етил-3-трет-бутил-1-(циклопропілметил)-1*H*-піразол-5-карбоксилат



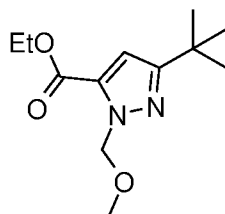
Спосіб I: Суміш 3-трет-бутил-1*H*-піразол-5-карбоксилату (993 мг, 5,06 ммоль) і карбонату цезію (2,71 г, 8,32 ммоль) у сухому ДМФА (10 мл) в атмосфері Ag обробляли по краплях протягом 15 хв. бромметилциклопропаном (500 мкл, 5,16 ммоль) при 0 °С. Потім одержану суміш залишали нагріватися до КТ і перемішували протягом 5 год. Реакційну суміш виливали у воду й екстрагували Et₂O. Об'єднані органічні фракції промивали H₂O, висушували (MgSO₄), фільтрували й випарювали, одержуючи залишок, який слідом за цим пропускали через колонку, елюент: 40 → 100 % CH₂Cl₂ у

гексані. Вихід: 1,10 г (87 %) безбарвної олії. Час реакції становив п'ять годин.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 0,32 (м, 2H, H_{циклопропіл}), 0,44 (м, 2H, H_{циклопропіл}), 1,25 (м, 10H, трет-Бу+H_{циклопропіл}), 1,29 (т, J=7,1, 3H, CH₃), 4,28 (м, 4H, NCH₂+OCH₂), 6,71 (с, 1H, H_{аром}); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 3,2, 11,7, 14,0, 30,2, 31,6, 54,8, 60,6, 107,1, 131,4, 159,3, 159,4; РХ-МС (m/z): 251,1 (M+H, 100), к. т. = 2,92 хв.

Синтез 180

Етил-3-трет-бутил-1-(метоксиметил)-1H-піразол-5-карбоксилат

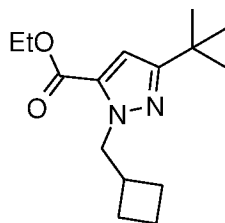


Застосовували Спосіб I з етил-3-трет-бутил-1H-піразол-5-карбоксилатом (1078 мг, 5,49 ммоль), карбонатом цезію (2,89 г, 8,87 ммоль) і хлор(метокси)метаном (426 мкл, 5,60 ммоль). Час реакції 16 годин. Елюент у колонці: 0 → 10 % EtOAc в CH₂Cl₂. Вихід: 485 мг (37 %) безбарвної олії.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,26 (с, 9H, трет-Бу), 1,30 (т, 3H, J=7,1, CH₃), 3,22 (с, 3H, OCH₃), 4,29 (кв, 2H, J=7,1, OCH₂CH₃), 5,64 (с, 2H, OCH₂N), 6,69 (с, 1H, H_{аром}); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 14,0, 30,0, 31,7, 56,0, 60,8, 80,0, 108,7, 132,7, 158,9, 160,5; РХ-МС (m/z): 241,1 (M+H, 100), к. т. = 2,67 хв.

Синтез 181

Етил-3-трет-бутил-1-(циклобутилметил)-1H-піразол-5-карбоксилат

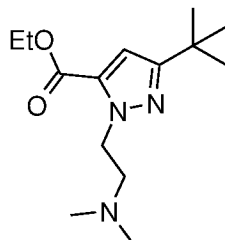


Застосовували Спосіб I: з етил-3-трет-бутил-1H-піразол-5-карбоксилатом (1085 мг, 5,53 ммоль), карбонатом цезію (2,89 г, 8,87 ммоль) і (бромметил)циклобутаном (634 мкл, 5,64 ммоль). Час реакції становив 16 годин. Елюент у колонці: 40 → 100 % CH₂Cl₂ у гексані. Вихід: 0,98 г (67 %) безбарвної олії.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,23 (с, 9H, трет-Бу), 1,29 (т, 3H, J=7,1, CH₃), 1,76 (м, 4H, CH₂), 1,89 (м, 2H, CH₂), 2,69 (септ, 1H, J=7,1, CH), 4,27 (кв, 2H, J=7,1, OCH₂CH₃), 4,45 (д, 2H, J=7,1, NCH₂), 6,69 (с, 1H, H_{аром}); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 14,0, 17,7, 24,9, 30,2, 31,6, 35,7, 54,9, 60,5, 106,9, 131,6, 159,3 (два співпадаючі піки); РХ-МС (m/z): 265,1 (M+H, 100), к. т. = 3,06 хв.

Синтез 182

Етил-3-трет-бутил-1-(2-(диметиламіно)етил)-1H-піразол-5-карбоксилат

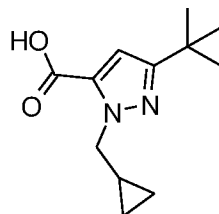


Застосовували Спосіб I з етил-3-трет-бутил-1H-піразол-5-карбоксилатом (124 мг, 0,632 ммоль), карбонатом цезію (624 мг, 1,915 ммоль) і 2-хлор-N, N-діетиламіну гідрохлоридом (96,8 мг, 0,672 ммоль). Час реакції становив 48 годин. Елюент у колонці: 50 → 100 % EtOAc в CH₂Cl₂, після цього 0 → 10 % MeOH в EtOAc. Вихід: 103 мг (61 %) безбарвної олії.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,25 (с, 9H, трет-Бу), 1,31 (т, 3H, J=7,1, CH₃), 2,15 (с, 6H, N(CH₃)₂), 2,60 (т, 2H, J=6,9, CH₂CH₂NMe₂), 4,29 (кв, 2H, J=7,1, OCH₂CH₃), 4,51 (т, 2H, J=6,9, CH₂CH₂NMe₂), 6,70 (с, 1H, H_{аром}); ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 14,1, 30,2, 31,6, 45,1, 48,8, 58,7, 60,6, 107,0, 132,1, 159,2, 159,6; РХ-МС (m/z): 268,2 (M+H, 100), 1,89 хв.

Синтез 183

3-Трет-бутил-1-(циклопропілметил)-1H-піразол-5-карбонова кислота

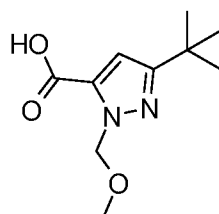


Спосіб J: Етил-3-трет-бутил-1-(циклопропілметил)-1Н-піразол-5-карбоксилат (1,1 г, 4,39 ммоль) розчиняли в суміші 4:1:1 ТГФ/МеОН/Н₂О (всього 25 мл), додавали моногідрат гідроксиду літію (200 мг, 4,7 ммоль) і перемішували одержану безбарвну суміш протягом 16 год. при КТ. Слідом за цим випарювали всі летучі речовини, розчиняли одержаний залишок в Н₂О і доводили рН одержаного розчину до 1 за допомогою 10 % водного розчину НСІ. Одержану суміш молочного кольору екстрагували EtOAc і промивали об'єднані органічні фракції розчином солі, висушували й упарювали досуха, одержуючи білу кристалічну тверду речовину. Вихід: 0,82 г (84 %).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 0,32 (м, 2Н, Н_{циклопропіл}), 0,42 (м, 2Н, Н_{циклопропіл}), 1,24 (м, 10Н, трет-Бу+Н_{циклопропіл}), 4,29 (д, 2Н, J=7,0, NCH₂), 6,66 (с, 1Н, Н_{аром}), 13,10 (уш с, 1Н, COOH); ¹³С-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 3,2, 11,8, 30,2, 31,6, 54,6, 107,1, 132,3, 159,2, 160,8; РХ-МС (m/z): 223,1 (M+H, 100), к. т. = 2,57 хв.

Синтез 184

3-Трет-бутил-1-(метоксиметил)-1Н-піразол-5-карбонова кислота

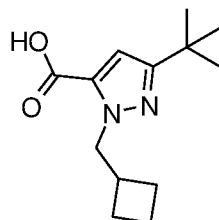


Застосовували Спосіб J з етил-3-трет-бутил-1-(метоксиметил)-1Н-піразол-5-карбоксилатом (485 мг, 2,02 ммоль) як вихідною речовиною. Вихід: 413 мг (96 %) білої кристалічної твердої речовини.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,25 (с, 9Н, трет-Бу), 3,21 (с, 3Н, ОСН₃), 5,64 (с, 2Н, ОСН₂Н), 6,79 (с, 1Н, Н_{аром}), 13,30 (уш с, 1Н, COOH); ¹³С-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 30,1, 31,6, 56,0, 79,7, 108,7, 133,8, 160,3, 160,4; РХ-МС (m/z): 213,1 (M+H, 100), к. т. = 2,31 хв.

Синтез 185

3-Трет-бутил-1-(циклобутилметил)-1Н-піразол-5-карбонова кислота

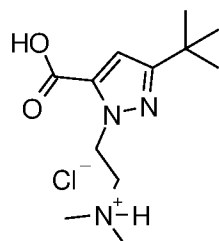


Застосовували Спосіб J з етил-3-трет-бутил-1-(циклобутилметил)-1Н-піразол-5-карбоксилатом (0,98 г, 3,71 ммоль) як вихідною речовиною. Вихід: 842 мг (95 %) білої кристалічної твердої речовини.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,23 (с, 9Н, трет-Бу), 1,76 (м, 4Н, СН₂), 1,89 (м, 2Н, СН₂), 2,69 (септ, 1Н, J=7,1, СН), 4,27 (кв, 2Н, J=7,1, ОСН₂СН₃), 4,45 (д, 2Н, J=7,1, NCH₂), 6,64 (с, 1Н, Н_{аром}), 13,07 (уш с, 1Н, COOH); ¹³С-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 17,7, 24,9, 30,2, 31,5, 35,8, 54,7, 106,9, 132,6, 159,1, 160,8 РХ-МС (m/z): 237,1 (M+H, 100), к. т. = 2,74 хв.

Синтез 186

2-(3-Трет-бутил-5-карбокси-1Н-піразол-1-іл)-N, N-диметилетанаміну хлорид



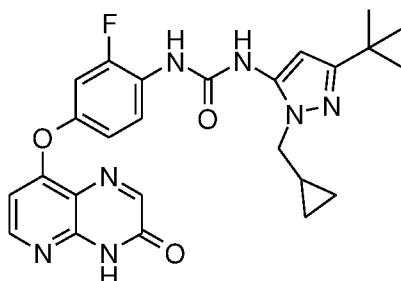
Етил-3-трет-бутил-1-(2-(диметиламіно)етил)-1Н-піразол-5-карбоксилат (98 мг, 0,367 ммоль)

розчиняли в 6 г водному розчині HCl (4 мл, 24,00 ммоль) і нагрівали одержаний безбарвний розчин при 80 °С протягом 72 год. Випарювали у вакуумі всі летучі речовини, і одержану білу тверду речовину випарювали разом з Et₂O (10 мл), одержуючи цільову сполуку у виді білої твердої речовини. Вихід: 100 мг (99 %).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,26 (с, 9H, трет-Бу), 2,78 (д, 6H, J=4,8, CH₂CH₂N⁺H(CH₃)₂), 3,50 (кв, 2H, J=5,3, CH₂CH₂NMe₂), 4,82 (т, 2H, J=6,6, CH₂CH₂NMe₂), 6,78 (с, 1H, H_{аром}), 10,66 (уш с, 1H, COOH); РХ-МС (m/z): 240,2 (M+H, 100), к. т. = 1,56 хв.

Синтез 187

1-(3-Трет-бутил-1-(циклопропілметил)-1H-піразол-5-іл)-3-(2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido [2,3-b]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-097)

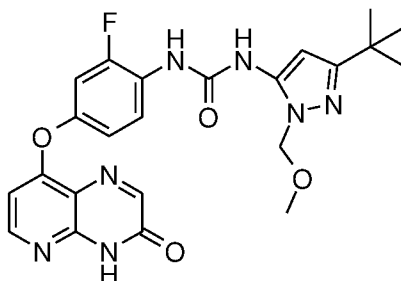


Спосіб F5: 3-Трет-бутил-1-(циклопропілметил)-1H-піразол-5-карбонову кислоту (51 мг, 0,229 ммоль) поміщали в атмосферу Ar і послідовно додавали сухий триетиламін (30 мкл, 0,23 ммоль) і сухий ДМФА (1 мл). одержану суміш охолоджували до 0 °С, додавали за один прийом ДФФА (1 екв.) і перемішували одержаний розчин при 0 °С ще протягом 30 хв., а потім при КТ протягом 1 год. Потім додавали за один прийом 8-(4-аміно-3-фторфенокси)піrido[2,3-b]піразин-3(4H)-он (31,9 мг, 0,117 ммоль) і нагрівали одержаний розчин при 100 °С протягом 45 хв. Одержаний жовтий розчин послідовно охолоджували до КТ і розбавляли EtOAc. Органічний шар промивали H₂O, 0,1 г лимонною кислотою, насиченим водним розчином NaHCO₃, розчином солі, висушували й упарювали досуха, одержуючи жовту тверду речовину. Додавали Et₂O, впливали на одержану суміш ультразвуком протягом 10 хв. і залишали на якийсь час. Утворений осад відфільтровували й промивали Et₂O, одержуючи цільову сечовину. Вихід: 35 мг (62 %) білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 0,35 (м, 2H, H_{циклопропіл}), 0,47 (м, 2H, H_{циклопропіл}), 1,24 (м, 10H, трет-Бу+H_{циклопропіл}), 3,84 (д, 2H, J=6,7, NCH₂), 6,12 (с, 1H, H_{піразол}), 6,66 (д, J=5,6, 1H, H_{Py}), 7,07 (м, 1H, H_{аром}), 7,34 (м, 1H, H_{аром}), 8,20 (м, 2H, H_{аром}), 8,38 (д, J=5,6, 1H, H_{Py}), 8,80 (уш с, 1H, NH), 8,85 (уш с, 1H, NH), 12,93 (уш с, 1H, NH); ¹⁹F-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.): -125,0; РХ-МС (m/z): 492,1 (M+H, 100), 2,54 хв.; МСВР (3,10 хв): m/z обчисл. для C₂₅H₂₇FN₇O₃ (M+H, 100)⁺: 492,21539; знайдено: 492,21664.

Синтез 188

1-(3-Трет-бутил-1-(метоксиметил)-1H-піразол-5-іл)-3-(2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido [2,3-b]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-098)

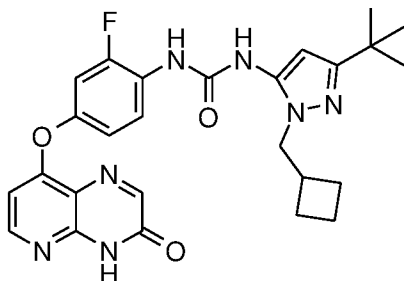


Застосовували Спосіб F5 з 3-трет-бутил-1-(метоксиметил)-1H-піразол-5-карбоною кислотою (49,5 мг, 0,233 ммоль) і 8-(4-аміно-3-фторфенокси)-піrido[2,3-b]піразин-3(4H)-оном (31,9 мг, 0,117 ммоль). Вихід: 45 мг (80 %) білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 1,24 (с, 9H, трет-Бу), 3,25 (с, 3H, OCH₃), 5,28 (с, 2H, OCH₂N), 6,26 (с, 1H, H_{аром}), 6,67 (д, J=5,6, 1H, H_{Py}), 7,07 (м, 1H, H_{аром}), 7,34 (м, 1H, H_{аром}), 8,22 (м, 2H, H_{аром}), 8,38 (д, J=5,6, 1H, H_{Py}), 9,01 (уш с, 1H, NH), 9,11 (уш с, 1H, NH), 12,93 (уш с, 1H, NH); ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. д.), J (Гц): 30,1, 31,8, 55,7, 77,5, 93,1, 106,5, 108,5 (д, J_{FC}=22,9), 116,5 (д, J_{FC}=3,3), 118,4, 121,5, 124,9 (д, J_{FC}=12,0), 137,6, 145,5, 148,5 (д, J_{FC}=10,4), 150,9, 151,2, 152,2, 152,3 (д, J_{FC}=245), 156,5, 159,9, 160,5; РХ-МС (m/z): 482,1 (M+H, 100), 2,48 хв.; МСВР (3,05 хв.): m/z обчисл. для C₂₃H₂₄FN₇Na₄ [M+Na]⁺: 504,17660; знайдено: 504,17641.

Синтез 189

1-(3-Трет-бутил-1-(циклобутилметил)-1H-піразол-5-іл)-3-(2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіrido [2,3-b]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-099)

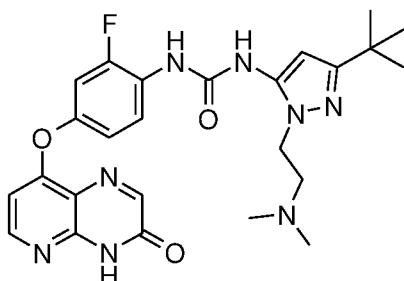


Застосовували Спосіб F5 з 3-трет-бутил-1-(циклобутилметил)-1H-піразол-5-карбоною кислотою (78,5 мг, 0,332 ммоль) і 8-(4-аміно-3-фторфенокси)-піридо[2,3-*b*]піразин-3(4H)-оном (41 мг, 0,151 ммоль). Вихід: 50 мг (60 %) білої твердої речовини.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,22 (с, 9H, трет-Bu), 1,82 (м, 4H, CH_2), 1,98 (м, 2H, CH_2), 2,72 (септ, 1H, $J=7,1$, CH), 3,96 (д, 2H, $J=7,1$, NCH_2), 6,11 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 6,66 (д, $J=5,6$, 1H, H_{Py}), 7,07 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,33 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,21 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,38 (д, $J=5,6$, 1H, H_{Py}), 8,79 (уш с, 1H, NH), 8,83 (уш с, 1H, NH), 12,93 (уш с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 16,4, 23,9, 29,0, 30,4, 33,7, 50,5, 91,7, 105,2, 107,1 (д, $J_{\text{FC}}=22,4$), 115,2, 117,0, 120,2, 123,7 (д, $J_{\text{FC}}=10,7$), 134,8, 144,2, 147,1 (д, $J_{\text{FC}}=10,3$), 149,8, 150,0, 150,8, 150,9 (д, $J_{\text{FC}}=245$), 155,1, 157,3, 159,2 PX-МС (m/z): 507,1 (M+H, 100), 2,65 хв.; МСВР (3,24 хв.): m/z обчисл. для $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_7\text{Na}_3$ [M+Na] $^+$: 528,21299; знайдено: 528,21311.

Синтез 190

1-(3-Трет-бутил-1-(2-(диметиламіно)етил)-1H-піразол-5-іл)-3-(2-фтор-4-(3-оксо-3,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-8-ілокси)феніл)сечовина (AA-100)

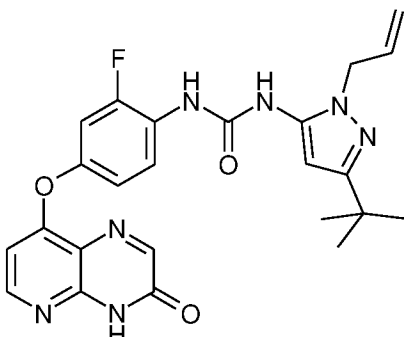


Застосовували Спосіб F5 з 3-трет-бутил-1-(2-(диметиламіно)етил)-1H-піразол-5-карбоної кислоти гідрохлоридом (89 мг, 0,323 ммоль) і 8-(4-аміно-3-фторфенокси)-піридо[2,3-*b*]піразин-3(4H)-оном (41 мг, 0,151 ммоль). Використовували два екв. триетиламіну й не проводили промивання лимонною кислотою. Вихід: 34 мг (41 %) жовтогарячої твердої речовини.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1,21 (с, 9H, трет-Bu), 2,24 (с, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,68 (т, 2H, $J=6,8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$), 4,04 (т, 2H, $J=6,8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$), 6,10 (с, 1H, H_{Pyz}), 6,64 (д, $J=5,6$, 1H, H_{Py}), 7,06 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,33 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,16 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8,37 (д, $J=5,6$, 1H, H_{Py}), 8,89 (уш с, 1H, NH), 9,05 (уш с, 1H, NH), 12,92 (уш с, 1H, NH); ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 30,3, 31,8, 45,0, 45,5, 57,8, 93,7, 106,5, 108,5 (д, $J_{\text{FC}}=22,4$), 116,4, 118,4, 122,1, 124,9 (д, $J_{\text{FC}}=10,7$), 136,6, 145,5, 148,7 (д, $J_{\text{FC}}=10,3$), 151,2, 151,6, 152,2, 152,5 (д, $J_{\text{FC}}=245$), 156,5, 159,0, 160,5; ^{19}F -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. д.): -124,5; PX-МС (1,90 хв.): m/z 509,1 (M+H, 100); МСВР (3,24 хв.): m/z обчисл. для $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{FN}_8\text{O}_3$ (M+H, 100) $^+$: 509,24194; знайдено: 509,24249.

Синтез 191

5-[(4-Аміно-2-фторфеніл-окси)карбоніламіно-5-(1-N-аліл-3-т-бутил-імідазоліл)]-піридин-[2,3]-піразин-2-он (AA-095).



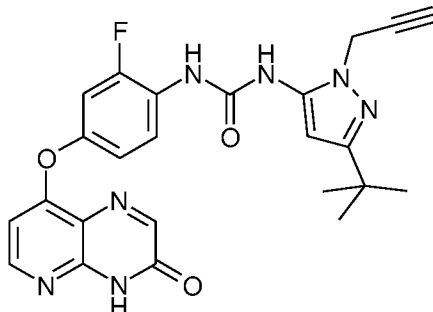
Застосовували Спосіб F2 з 34 мг (0,13 ммоль) 5-(4-аміно-2-фторфенілокси)-піридин-[2,3]-піразин-2-ону й 0,26 ммоль 1-N-аліл-3-трет-бутил-імідазоліл-5-ізоціанатом, одержуючи 38 мг (вихід 42 %)

цільового продукту.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): δ 4,59 (д, 2H, J=2,5 Гц), 4,90 (д, 1H, J=18,6 Гц), 5,15 (д, 1H, J=10,3 Гц), 5,92-6,00 (м, 1H), 6,15 (с, 1H_{pyz}), 6,64 (д, 1H, J=5,7 Гц), 7,05 (д, 1H, J=8,6 Гц), 7,34 (д, 2H, J=11,7 Гц), 8,18 (с, 1H_{піразин}), 8,20 (т, 1H, J=9,1 Гц), 8,37 (д, 1H, J=5,7 Гц), 8,81 (с, 1H, NH), 8,86 (с, 1H, NH), 12,95 (с, 1H, NH). РХ-МС (m/z): m/z: 478,1 (M+H, 100)⁺, к. т. = 2,51 хв.; МСВР: (M+Na)⁺ обчисл. для C₂₄H₂₄FN₇O₃Na, 500,1817, знайдено: 500,1816.

Синтез 192

5-[(4-Аміно-2-фторфеніл-окси)карбоніламіно-5-(1-N-пропаргіл-3-трет-бутил-імідазоліл)]-піридин-[2,3]-3-піразин-2-он (AA-096)



Застосовували Спосіб F2 з 35 мг (0,13 ммоль) 5-(4-аміно-2-фтор-феніл-окси)-піридин-[2,3]-піразин-2-ону й 0,2 ммоль 1-N-пропаргіл-3-трет-бутил-імідазоліл-5-ізоціанату, одержуючи 49 мг (вихід 80 %) цільового продукту.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м. д.), J (Гц): δ 4,82 (с, 2H), 6,15 (с, 1H_{піразол}), 6,65 (д, 1H, J=5,7 Гц), 7,06 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,35 (д, 2H, J=11,7 Гц), 8,18 (с, 1H_{піразин}), 8,20 (т, 1H, J=9,1 Гц), 8,37 (д, 1H, J=5,7 Гц), 8,91 (с, 1H, NH), 9,02 (с, 1H, NH), 12,95 (с, 1H, NH). РХ-МС (m/z): 476,1 (M+H, 100), к. т. = 2,41 хв.; МСВР: (M+H, 100)⁺ обчисл. для C₂₄H₂₂FN₇O₃ 476,1841, знайдено: 476,1844.

Біологічні способи

Біологічні способи – кіназне дослідження DELFIA

Сполуки оцінювали за допомогою кіназного дослідження, що виконувалося у відповідності з наступним протоколом.

Готували наступні реактиви:

Буферний розчин DELFIA Kinase (DKB):

Реактив	Вихідна концентрація	Об'єм на мл (мкл)	Об'єм на планшет 10 мл (мкл)
20 мМ МОПС рН 7,2	0,2 М	100	1000
0,5 г ЕГТА рН 8,0	0,5 М	10	100
10 мМ MgCl ₂	1 М	10	100
0,1 % β-меркаптоетанол	-	1	10
25 мМ β-гліцерофосфат	0,5 М	50	500
Вода	100 %	829	8290

МОПС = 3-[N-Морфоліно]пропансульфо кислота (Sigma M3183).

ЕГТА = етиленгліколь-біс(2-аміноетиловий простий ефір-N, N, N',N'-тетраоцтова кислота (Sigma E3889).

DKB1 (DKB з B-RAF і білком MEK):

Поєднували 4950 мкл DKB й 50 мкл вихідного розчину 2,5 мг/мл GST-MEK (одержуючи 1 мг MEK на 40 мкл). Потім додавали 22,5 мкл B-RAF, одержуючи ~0,2 мкл B-RAF на 40 мкл.

DKB2 (DKB з білком MEK):

Поєднували 4950 мкл DKB й 50 мкл вихідного розчину 2,5 мг/мл GST-MEK (одержуючи 1 мг MEK на 40 мкл). Застосовували 500 мкл зазначеного розчину для контролю регургітації крові (blow out (BO)) і контрольних клітин, трансфікованих "порожнім" вектором (empty vector (EV)).

АТФ:

Вихідний розчин 100 мМ розбавляли до 500 мкМ, одержуючи кінцеву концентрацію в досліді 100 мкМ.

Інгібітори (досліджувані сполуки):

Вихідний розчин 100 мМ розбавляли до 10; 3; 1; 0,3; 0,1; 0,03; 0,01; 0,003; 0,001; 0,0003; 0,0001 мМ у ДМСО на планшеті для лікарського засобу, одержуючи концентрацію в досліді 100; 30; 10; 3; 1; 0,3; 0,1; 0,03; 0,01; 0,003; 0,001 мкМ.

Первинне антитіло:

Фосфо-МЕК1/2 CST #9121S, розведене 1:1000 у буферному розчині для аналізу DELFIA (AB). Преінкубували антитіло в АВ протягом 30 хв. при кімнатній температурі перед застосуванням.

Вторинне антитіло:

Вторинне антитіло до кролячого білка, мічене європієм, Perkin Elmer #AD0105, розведене 1:1000 у буферному розчині для аналізу DELFIA (AB). Преінкубували антитіло в АВ протягом 30 хв. при кімнатній температурі перед застосуванням. (Первинне й вторинне антитіла інкубували спільно).

Твін:

0,1 % Твін 20 у воді.

Буферний розчин для аналізу:

Буферний розчин для аналізу DELFIA Perkin Elmer #4002-0010.

Активуючий розчин:

Активуючий розчин DELFIA Perkin Elmer #4001-0010.

Планшети для аналізу:

Чорні 96-лункові планшети із глутатіоновим покриттям Perbio #15340.

Методика:

1. Попередньо блокували лунки 5 % молоком в TBS протягом 1 години.
2. Промивали лунки 3 × 200 мкл TBS.
3. Наносили на планшети 40 мкл DKB1 для всіх інгібіторів (досліджуваних сполук), контролю ДМСО й, можливо, інших контрольних сполук.
4. Наносили на планшети 40 мкл DKB2 для лунок ВО й EV.
5. Додавали інгібітори (досліджувані сполуки) по 0,5 мкл на лунку відповідно до обраної схеми планшета.
6. Додавали 0,5 мкл ДМСО в лунки контролю за середовищем.
7. Додавали 2 мкл B-RAF у лунки ВО й EV.
8. Проінкубували з інгібіторами (досліджуваними сполуками) протягом 10 хвилин при кімнатній температурі й струшуванні.
9. Додавали 10 мкл 500 мкМ вихідного розчину АТФ в DKB, одержуючи 100 мкМ концентрацію в досліді.
10. Запечатували планшети за допомогою TopSeal й інкубували при кімнатній температурі й струшуванні протягом 45 хвилин.
11. Промивали планшети 3 × 200 мкл 0,1 % Твін20/вода для зупинення реакції
12. Додавали 50 мкл на лунку суміші антитіл й інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі й струшуванні.
13. Промивали планшети 3 × 200 мкл 0,1 % Твін20/вода.
14. Додавали 100 мкл активуючого розчину DELFIA на лунку, закривали фольгою й інкубували при кімнатній температурі й струшуванні протягом 30 хвилин.
15. Зчитували на Victor з використанням протоколу Europium.

Фонові значення ("порожній" вектор (Empty Vector)) віднімали із всіх значень. Контроль ДМСО приймали за 100 % активності й обчислювали тестові значення (відповідь) у процентному вираженні від контролю ДМСО. Дані наносили на графік за допомогою програмного забезпечення Graphpad Prism й обчислювали лінію нелінійної регресії за допомогою рівняння "відповідь-доза-відповідь" з нахилом сигмоїдальної кривої, що змінюється, ($Y = \text{нижче} + (\text{вище-нижче}) / (1 + 10^{((\text{LogEC50-X}) * \text{коефіцієнт Хіла}))}$), де X являв собою логарифм концентрації, Y являв собою відповідь. Значення IC₅₀, одержане за зазначеною методикою, являє собою концентрацію лікарського засобу, при якій контрольне значення флуоресценції у відсотках знаходиться посередині між насиченням і плато нульового ефекту. Зазвичай проводили три незалежних дослідження й зазначали середнє значення IC₅₀.

Біологічні способи – клітинне дослідження Фосфо-ERK

Сполуки оцінювали за допомогою клітинного дослідження, проведеного у відповідності з наступним протоколом.

День 0:

Висівали 16000 клітин/лунку в 99 мкл середовища в 96-лунковий планшет.

День 1:

1. Додавали до клітин 1 мкл інгібітору (разом 1 мкл розчину).
2. Інкубували клітини з досліджуваною сполукою протягом 6 годин при 37 °С.
3. Аспірували розчин із всіх лунок.
4. Фіксували клітини за допомогою 100 мкл 4 % формальдегіду/0,25 % Triton X-100 ФСБ на лунку.
5. Інкубували планшет протягом 1 години при 4 °С.
6. Аспірували фіксуючий розчин і додавали 300 мкл TBS на лунку.
7. Залишали планшет на ніч при 4 °С.

День 2:

1. Промивали планшет 2 × 200 мкл ФСБ на лунку.

2. Блокували за допомогою 100 мкл 5 % сухого молока в TBS.
3. Інкубували планшет протягом 20 хвилин при 37 °С.
4. Промивали планшет 2 × 0,1 % Твін/Н₂О.
5. Додавали 50 мкл 3 мкг/мл первинні антитіла рERK (Sigma M8159), розведеного в 5 % сухого молока/TBS, у кожну лунку.
6. Інкубували планшет протягом 2 годин при 37 °С.
7. Промивали планшет 3 × 0,1 % Твін/Н₂О.
8. Додавали 50 мкл 0,45 мкг/мл вторинного антитіла до білка миші, міченого європієм (Perkin Elmer), у кожну лунку.
9. Інкубували планшет протягом 1 години при 37 °С.
10. Промивали планшет 3 × 0,1 % Твін/Н₂О.
11. Додавали 100 мкл активуючого розчину (Perkin Elmer) у кожну лунку.
12. Залишали планшет приблизно на 10 хвилин при кімнатній температурі з наступним струшуванням планшета.
13. Зчитували флуоресценцію європію з розширенням за часом на Victor2.
14. Промивали планшет 2 × 0,1 % Твін/Н₂О.
15. Вимірювали концентрацію білка за допомогою БЦК (біцинхонінової кислоти) (Sigma) шляхом додавання 200 мкл розчину на лунку.
16. Інкубували планшет протягом 30 хвилин при 37 °С.
17. Зчитували рівні поглинання при 570 нм на планшет-рідері.

Відмітимо, що підрахунок для європію нормалізовували за рівнями білка шляхом розподілу підрахунку на поглинання.

Значення фону (без клітин) віднімали із всіх величин. Контрольні зразки із ДМСО приймали за 100 % активності й обчислювали значення для досліджуваних сполук (відповідь) у процентному вираженні від ДМСО-контролю. Дані наносили на графік за допомогою програмного забезпечення Graphpad Prism й обчислювали лінію нелінійної регресії за допомогою рівняння "відповідь-доза-відповідь" з нахилом сигмоїдальної кривої, що змінюється, $(Y = \text{нижче} + (\text{вище-нижче}) / (1 + 10^{-(\text{LogEC}_{50} - X) * \text{коефіцієнт Хіла}}))$, де X являв собою логарифм концентрації, Y являв собою відгук). Значення IC₅₀ одержували за зазначеною методикою як концентрацію лікарського засобу, при якій контрольне значення флуоресценції у відсотках знаходиться посередині між насиченням і плато нульового ефекту. Зазвичай проводили три незалежних дослідження й зазначали середнє значення IC₅₀.

Біологічні способи – дослідження клітинної проліферації SRB (SRB GI₅₀)

Культури клітин меланоми WM266.4 культивували звичайним чином у середовищі DMEM/10 % фетальної бичачої сироватки, при 37 °С, у насиченій вологою атмосфері з 5 % CO₂. Культури підтримували у фазі експонентного росту за допомогою пересівання перед тим, як відбувається злиття клітин (інтервали в 3 – 5 днів). Суспензії окремих клітин одержували шляхом збору клітин з колби для культивування тканин на 80 см² за допомогою 5 мл наявного в продажу трипсину ЕДТА. Через 5 хвилин відділені клітини змішували з 5 мл повного культурального середовища й одержували осад центрифугуванням (1000 об/хв... протягом 7 хвилин). Після аспірації надосадової рідини згустки клітин ресуспендували в 10 мл свіжого середовища й повністю дезагрегували клітини, пропускаючи весь об'єм назад через голку товщиною 19 гейдж (gauge). Концентрацію клітин визначали за допомогою гемоцитометра (розведення 1/10). Підходящий об'єм, що забезпечує щонайменше 2-х кратний надлишок у ряді проведених тестів, зазвичай 100-200 мл, одержували розведенням клітинної суспензії до 10000 клітин/мл і розподіляли по 100 мкл/лунку в 96-лункові планшети з використанням програмувального 8-канального перистальтичного насоса, одержуючи 1000 клітин/лунку, залишаючи колонку 12 як фон. Планшети повертали в інкубатор на 24 години для забезпечення повторного прикріплення клітин.

Досліджувані сполуки готували в концентрації 20 мМ у диметилсульфоксиді. Аліквоти (200 мкл) розбавляли в 20 мл культурального середовища, одержуючи концентрацію 200 мкМ, і виконували 10 серійних розведень в 3 рази шляхом перенесення 5 мл до 10 мл. Аліквоти (100 мкл) кожного з розведених розчинів додавали в лунки за допомогою 8-канальної піпетки, здійснюючи, таким чином, кінцеве розведення в 2 рази й одержуючи діапазон дозувань від 100 мкМ до 0,005 мкМ. Колонка 11 одержувала тільки чисте культуральне середовище. Кожен компонент аналізували в чотирьох повторях, при цьому кожен повтор являв собою середній за чотирма лунками, по два планшета на сполуку.

Після 6 днів подальшого росту планшети спустошували й фіксували клітини в 10 % трихлороцтовій кислоті протягом 10 хвилин на льоді. Після ретельного промивання проточною водопровідною водою планшети висушували й фарбували додаванням 50 мкл розчину 0,1 % сульфородаміну-В в 1 % оцтової кислоті, протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Барвник виливали й ретельно промивали планшети під струменем 1 % оцтової кислоті, видаляючи таким чином незв'язаний барвник, і висушували. Зв'язаний барвник переводили в розчин шляхом додавання 150 мкл буферного розчину Трис рН 8, з наступним 10-хвилинним струшуванням на планшетному шейкері

(приблизно 500 об/хв). Поглинання при 540 нм у кожній лунці (пропорційне числу присутніх клітин) визначали за допомогою планшет-рідера.

Після усереднення результатів у рядах А-D й Е-Н, віднімали фонове значення (ряд 12) і представляли одержані результати як відсоток від величини під час відсутності обробки (ряд 11). Одержані значення чиним 10 значень (у чотирьох повторах) наносили на графік відносно логарифма концентрації лікарського засобу й аналізували за допомогою нелінійної регресії, приводячи до чотирьохпараметричного логістичного рівняння при накладенні обмежень там, де це доцільно. Значення IC_{50} одержували за зазначеною методикою як концентрацію лікарського засобу, при якій контрольне значення A_{540} у відсотках знаходиться посередині між насиченням і плато нульового ефекту.

Результати біологічних досліджень

Наступні сполуки аналізували в ході "кіназного дослідження DELFIA", описаного вище: з АА-001 до АА-056.

Наступні сполуки мають IC_{50} BRAF менше 1,0 мкМ:

АА-001, АА-002, АА-003, АА-004, АА-005, АА-006, АА-007, АА-008, АА-009, АА-010, АА-011, АА-012, АА-013, АА-014, АА-015, АА-016, АА-017, АА-018, АА-019, АА-020, АА-021, АА-022, АА-023, АА-024, АА-025, АА-026, АА-027, АА-028, АА-029, АА-030, АА-031, АА-032, АА-034, АА-037, АА-038, АА-039, АА-042, АА-044, АА-045, АА-046, АА-047, АА-048, АА-049, АА-050, АА-051, АА-052, АА-053, АА-054, АА-055, АА-056.

Крім того, наступні сполуки аналізували в ході "кіназного дослідження DELFIA", описаного вище: з АА-001 до АА-098.

Наступні сполуки мають IC_{50} BRAF менше 0,1 мкМ:

АА-002, АА-003, АА-004, АА-005, АА-006, АА-007, АА-008, АА-009, АА-010, АА-011, АА-014, АА-015, АА-017, АА-018, АА-019, АА-020, АА-021, АА-023, АА-024, АА-025, АА-026, АА-027, АА-028, АА-029, АА-032, АА-044, АА-045, АА-047, АА-048, АА-050, АА-051, АА-052, АА-054, АА-060, АА-061, АА-062, АА-063, АА-064, АА-065, АА-067, АА-069, АА-072, АА-074, АА-075, АА-079, АА-080, АА-086, АА-087, АА-088, АА-093, АА-094, АА-095, АА-096, АА-097, АА-098.

Наступні сполуки мають IC_{50} BRAF щонайменше 0,1 мкМ, але менше 1,0 мкМ:

АА-001, АА-012, АА-013, АА-016, АА-022, АА-030, АА-031, АА-033, АА-034, АА-035, АА-037, АА-038, АА-039, АА-040, АА-041, АА-042, АА-043, АА-046, АА-049, АА-053, АА-055, АА-056, АА-057, АА-058, АА-059, АА-066, АА-068, АА-071, АА-076, АА-077, АА-078, АА-081, АА-082, АА-083, АА-084, АА-085, АА-089, АА-090, АА-091, АА-092.

Одна сполука, сполука АА-016, має IC_{50} BRAF 0,252 мкМ.

Наступні сполуки досліджували в ході "клітинного дослідження Фосфо-ERK", описаного вище: від АА-001 до АА-056.

Наступні сполуки мають IC_{50} pERK менше 10 мкМ:

АА-001, АА-002, АА-003, АА-004, АА-005, АА-006, АА-007, АА-008, АА-009, АА-010, АА-011, АА-013, АА-014, АА-015, АА-016, АА-017, АА-018, АА-019, АА-020, АА-021, АА-022, АА-023, АА-024, АА-025, АА-026, АА-027, АА-028, АА-029, АА-031, АА-033, АА-034, АА-035, АА-036, АА-037, АА-038, АА-039, АА-040, АА-041, АА-043, АА-044, АА-045, АА-046, АА-050, АА-051, АА-052, АА-053, АА-054.

Крім того, наступні сполуки досліджували в ході "клітинного дослідження Фосфо-ERK", описаного вище: з АА-001 до АА-099.

Наступні сполуки мають IC_{50} pERK менше 1,0 мкМ:

АА-003, АА-006, АА-008, АА-009, АА-010, АА-011, АА-014, АА-015, АА-016, АА-017, АА-018, АА-019, АА-023, АА-024, АА-025, АА-026, АА-028, АА-031, АА-033, АА-034, АА-035, АА-036, АА-040, АА-041, АА-051, АА-052, АА-053, АА-057, АА-059, АА-060, АА-061, АА-062, АА-063, АА-064, АА-065, АА-066, АА-067, АА-071, АА-072, АА-073, АА-074, АА-075, АА-077, АА-078, АА-079, АА-080, АА-081, АА-084, АА-085, АА-087, АА-088, АА-089, АА-090, АА-091, АА-093, АА-094, АА-095, АА-096, АА-097, АА-099.

Наступні сполуки мають IC_{50} pERK щонайменше 1,0 мкМ, але менше 10 мкМ:

АА-001, АА-002, АА-004, АА-005, АА-007, АА-013, АА-020, АА-021, АА-022, АА-027, АА-029, АА-037, АА-038, АА-039, АА-043, АА-044, АА-045, АА-046, АА-050, АА-054, АА-058, АА-069, АА-070, АА-076, АА-083, АА-086, АА-092, АА-098.

Одна сполука, сполука АА-016, має IC_{50} pERK 0,096 мкМ.

Наступні сполуки досліджували в ході "дослідження клітинної проліферації SRB", описаного вище: з АА-001 до АА-036 і з АА-038 до АА-056.

Наступні сполуки мають GI_{50} SRB менше 10 мкМ:

АА-001, АА-002, АА-003, АА-004, АА-005, АА-006, АА-008, АА-009, АА-010, АА-011, АА-013, АА-014, АА-015, АА-016, АА-017, АА-018, АА-019, АА-020, АА-021, АА-022, АА-023, АА-024, АА-025, АА-026, АА-027, АА-028, АА-029, АА-030, АА-031, АА-032, АА-033, АА-034, АА-035, АА-036, АА-037, АА-038, АА-039, АА-040, АА-041, АА-042, АА-043, АА-044, АА-045, АА-046, АА-047, АА-048, АА-049, АА-050, АА-051, АА-052, АА-053, АА-054, АА-056.

Крім того, наступні сполуки досліджували в ході "дослідження клітинної проліферації SRB",

описаного вище: з AA-001 до AA-036 і з AA-038 до AA-099.

Наступні сполуки мають GI_{50} SRB менше 1,0 мкМ:

AA-005, AA-006, AA-008, AA-009, AA- 010, AA-011, AA-014, AA-015, AA-016, AA-017, AA-018, AA-019, AA-023, AA-024, AA-027, AA-028, AA-031, AA-033, AA-034, AA-035, AA-038, AA-040, AA-041, AA-051, AA-052, AA-053, AA-056, AA-057, AA-059, AA-060, AA-061, AA-062, AA-063, AA-064, AA-065, AA-066, AA-067, AA-071, AA-073, AA-074, AA-075, AA-077, AA-078, AA-079, AA-080, AA-081, AA-084, AA-085, AA-087, AA-088, AA-089, AA-090, AA-091.

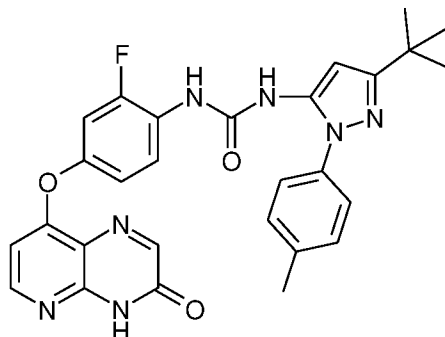
Наступні сполуки мають GI_{50} SRB щонайменше 1,0 мкМ, але менше 10 мкМ:

AA-001, AA-002, AA-003, AA-004, AA-007, AA-012, AA-013, AA-020, AA-021, AA-022, AA-025, AA-026, AA-029, AA-030, AA-032, AA-036, AA-039, AA-042, AA-043, AA-044, AA-045, AA-046, AA-047, AA-048, AA-049, AA-050, AA-054, AA-055, AA-058, AA-068, AA-069, AA-070, AA-072, AA-076, AA-083, AA-086, AA-092, AA-093, AA-094, AA-095, AA-096, AA-097, AA-098, AA-099.

Одна сполука, сполука AA-016, має GI_{50} SRB 0,062 мкМ.

Дослідження In Vivo 1

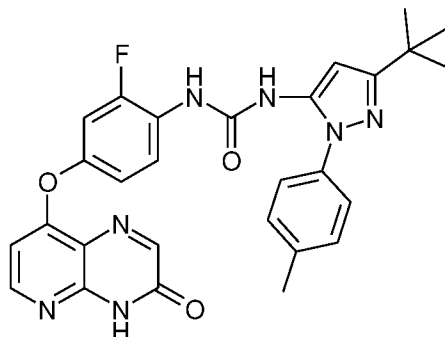
AA-018 нестандартизовано 5 мг/кг/добу внутрічеревно



10^7 клітин меланоми людини A375M інокулювали підшкірно в 0,2 мл суспензії в правий бік самкам безтимусних мишей Crl:CD1-Foxn1nu. Наступного дня починали лікування досліджуваною сполукою. Суспензію досліджуваної сполуки в ДМСО:сольовому розчині для ін'єкцій 1:19 (об:об) ін'єкували внутрічеревно в дозі 10 мл/кг маси тіла. Лікування продовжували щодня в кількості 24 доз. Одержані результати показані на Фігурі 1.

Дослідження In Vivo 2

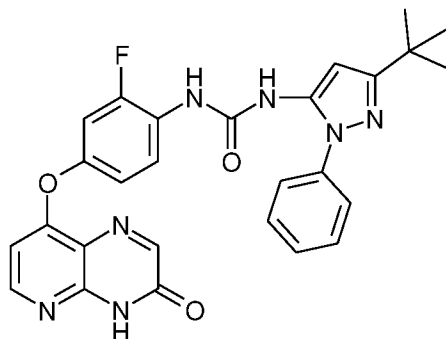
AA-018 нестандартизовано 10 мг/кг/добу внутрічеревно



10^7 клітин меланоми людини A375M інокулювали підшкірно в 0,2 мл суспензії в правий бік самкам безтимусних мишей Crl:CD1-Foxn1nu. Наступного дня починали лікування досліджуваною сполукою. Суспензію досліджуваної сполуки в ДМСО:сольовому розчині для ін'єкцій 1:19 (об:об) ін'єкували внутрічеревно в дозі 10 мл/кг маси тіла. Лікування продовжували щодня в кількості 18 доз. Потім тварини були під спостереженням по закінченню лікування. Одержані результати показані на Фігурі 2.

Дослідження In Vivo 3

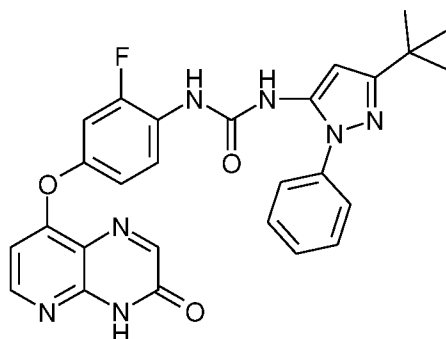
AA-019 нестандартизовано 5 мг/кг/добу внутрічеревно



10⁷ клітин меланоми людини A375M інокулювали підшкірно в 0,2 мл суспензії в правий бік самкам безтимусних мишей Crl:CD1-Foxn1nu. Наступного дня починали лікування досліджуваною сполукою. Суспензію досліджуваної сполуки в ДМСО:сольовому розчині для ін'єкцій 1:19 (об:об) ін'єкували внутрічревно в дозі 10 мг/кг маси тіла. Лікування продовжували щодня в кількості 24 доз. Одержані результати показані на Фігурі 3.

Дослідження In Vivo 4

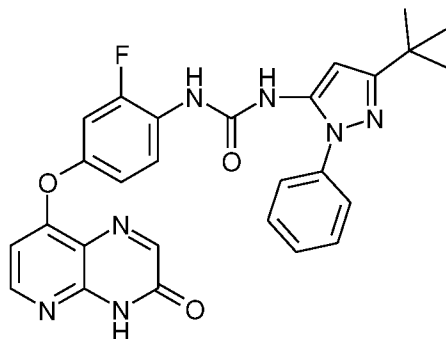
AA-019 нестандартизовано 10 мг/кг/добу внутрічревно



10⁷ клітин меланоми людини A375M інокулювали підшкірно в 0,2 мл суспензії в правий бік самкам безтимусних мишей Crl:CD1-Foxn1nu. Наступного дня починали лікування досліджуваною сполукою. Суспензію досліджуваної сполуки в ДМСО:сольовому розчині для ін'єкцій 1:19 (об:об) ін'єкували внутрічревно в дозі 10 мг/кг маси тіла. Лікування продовжували щодня в кількості 18 доз. Потім тварини були під спостереженням по закінченню лікування. Одержані результати показані на Фігурі 4.

Дослідження In Vivo 5

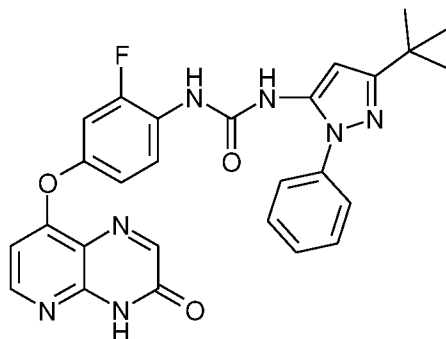
AA-019 нестандартизовано 15 мг/кг/добу перорально



10⁷ клітин меланоми людини A375M інокулювали підшкірно в 0,2 мл суспензії в правий бік самкам безтимусних мишей Crl:CD1-Foxn1nu. Наступного дня починали лікування досліджуваною сполукою. Суспензію в ДМСО:воді 1:19 (об:об) вводили через шлунковий зонд у дозі 10 мг/кг маси тіла. Лікування продовжували щодня в кількості 24 доз. Одержані результати показані на Фігурі 5.

Дослідження In Vivo 6

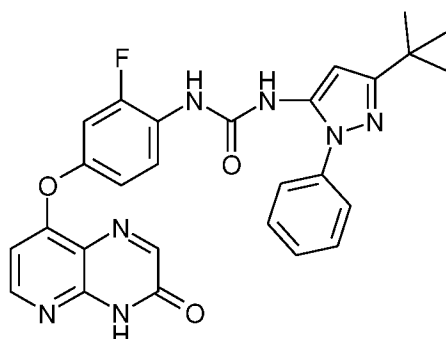
AA-019 стандартизовано 10/5 мг/кг/добу внутрічревно



10⁷ клітин меланоми людини A375M інокулювали підшкірно в 0,2 мл суспензії в правий бік самкам безтимусних мишей Crl:CD1-Foxn1nu. Групи по 8 тварин із середнім діапазоном розмірів пухлин розподіляли на лікування за групами по об'єму пухлини. Лікування досліджуваною сполукою у дозі 10 мг/кг починали на 12 день після введення клітин. Суспензію досліджуваної сполуки в ДМСО:сольовому розчині для ін'єкцій 1:19 (об:об) ін'єкували внутрічеревно в дозі 10 мл/кг маси тіла. Після 10 доз дозування зменшували до 5 мг/кг/добу. Лікування продовжували щодня до загальної кількості 24 доз. Одержані результати показані на Фігурі 6.

Дослідження In Vivo 7

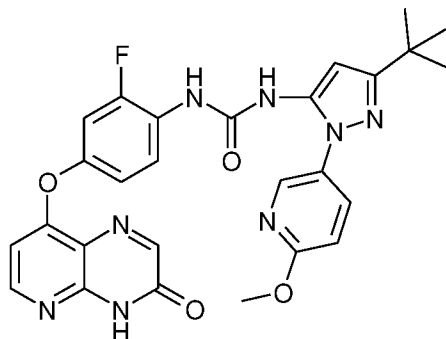
AA-019 стандартизовано 15 мг/кг/добу перорально



10⁷ клітин меланоми людини A375M інокулювали підшкірно в 0,2 мл суспензії в правий бік самкам безтимусних мишей Crl:CD1-Foxn1nu. Групи по 8 тварин із середнім діапазоном розмірів пухлин розподіляли на лікування за групами по об'єму пухлини. Лікування досліджуваною сполукою у дозі 10 мг/кг починали на 12 день після введення клітин. Суспензію в ДМСО:воді 1:19 (об:об) вводили через шлунковий зонд у дозі 10 мл/кг маси тіла. Лікування продовжували щодня до загальної кількості 24 доз. Одержані результати показані на Фігурі 7.

Дослідження In Vivo 8

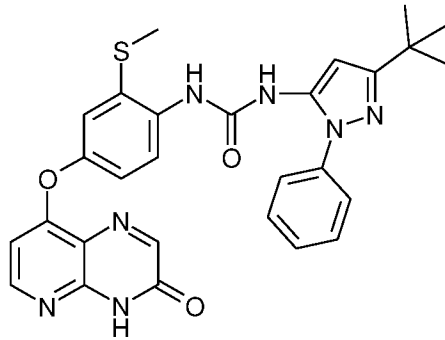
AA-062 стандартизовано 50 мг/кг/добу перорально



10⁷ клітин меланоми людини A375M інокулювали підшкірно в 0,2 мл суспензії в правий бік самкам безтимусних мишей Crl:CD1-Foxn1nu. Групи по 8 тварин із середнім діапазоном розмірів пухлин розподіляли на лікування за групами по об'єму пухлини. Лікування досліджуваною сполукою у дозі 10 мг/кг починали на 13 день після введення клітин. Суспензію в ДМСО:воді 1:19 (об:об) вводили через шлунковий зонд у дозі 10 мл/кг маси тіла. Лікування продовжували щодня до загальної кількості 24 доз. Одержані результати показані на Фігурі 8.

Дослідження In Vivo 9

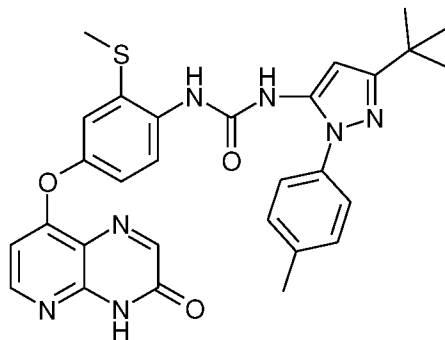
AA-067 стандартизовано 10 мг/кг/добу перорально



10⁷ клітин меланоми людини A375M інокулювали підшкірно в 0,2 мл суспензії в правий бік самкам безтимусних мишей Crl:CD1-Foxn1nu. Групи по 8 тварин із середнім діапазоном розмірів пухлин розподіляли на лікування по об'єму пухлини. Лікування досліджуваною сполукою у дозі 10 мг/кг починали на 14 день після введенні клітин. Суспензію в ДМСО:воді 1:19 (об:об) вводили через шлунковий зонд у дозі 10 мл/кг маси тіла. Лікування продовжували щодня до загальної кількості 24 доз. Одержані результати показані на Фігурі 9.

Дослідження In Vivo 10

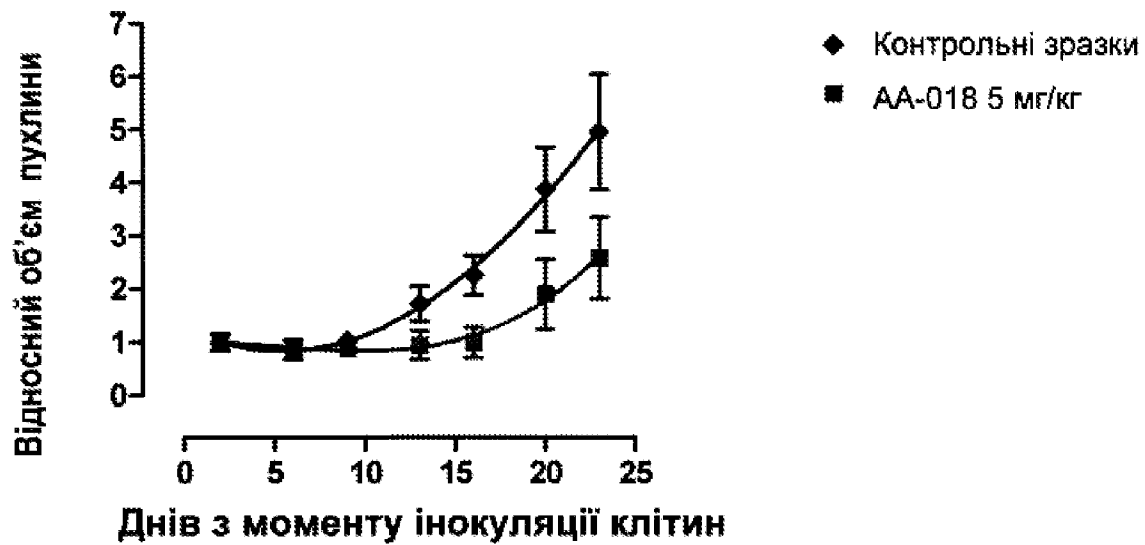
AA-017 стандартизовано 20 мг/кг/добу перорально



10⁷ клітин меланоми людини A375M інокулювали підшкірно в 0,2 мл суспензії в правий бік самкам безтимусних мишей Crl:CD1-Foxn1nu. Групи по 8 тварин із середнім діапазоном розмірів пухлин розподіляли на лікування по об'єму пухлини. Лікування досліджуваною сполукою у дозі 10 мг/кг починали на 14 день після введення клітин. Суспензію в ДМСО:воді 1:19 (об:об) вводили через шлунковий зонд у дозі 10 мл/кг маси тіла. Лікування продовжували щодня до загальної кількості 24 доз (представлені дані за перші 16 днів). Одержані результати показані на Фігурі 10.

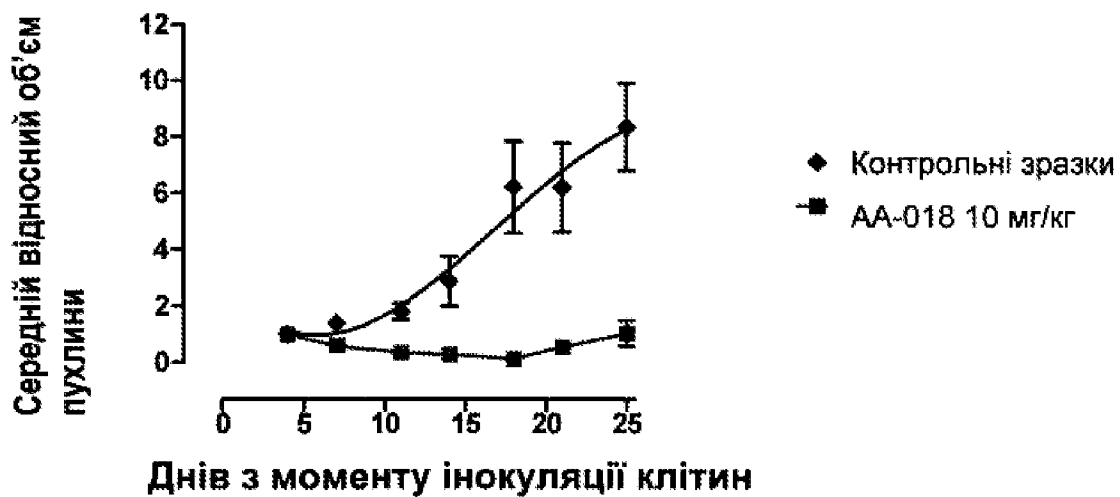
Вище описані принципи, переважні варіанти реалізації й методи роботи згідно із даним винаходом. Однак не слід вважати, що даний винахід обмежений конкретними розглянутими варіантами реалізації. Навпаки, наведені вище варіанти реалізації варто розглядати лише як ілюстративні, але не обмежуючі, при цьому варто розуміти, що в зазначені варіанти реалізації фахівцем у даній галузі техніки можуть бути внесені зміни, не виходячи за рамки даного винаходу.

A375M Не стандартизовано, внутрічревно



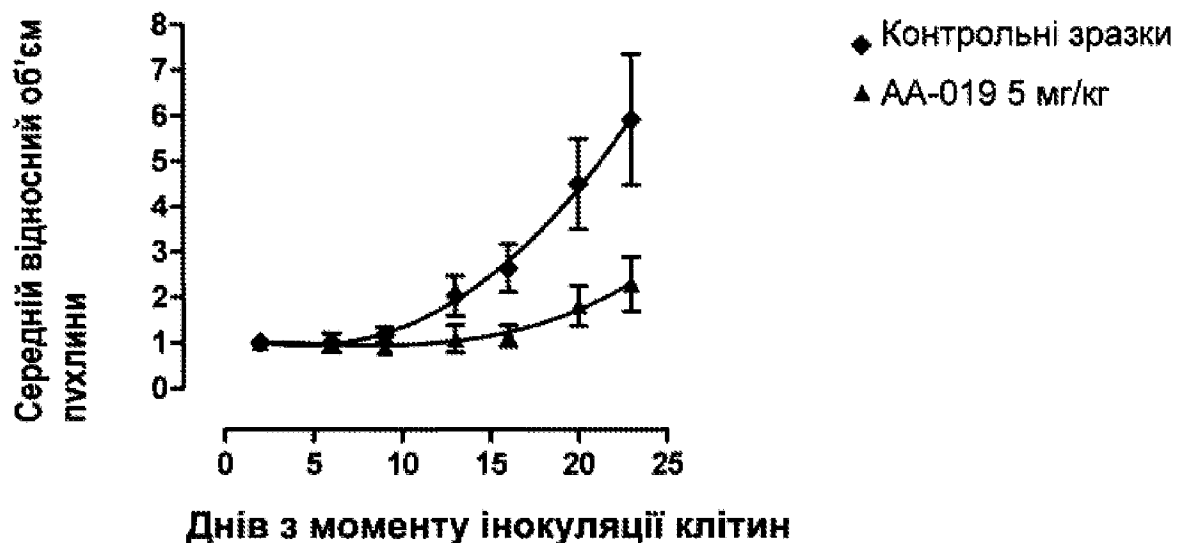
ФІГ. 1

A375M Не стандартизовано, внутрічревно



ФІГ. 2

A375^{fl} Не стандартизовано, внутрічеречно



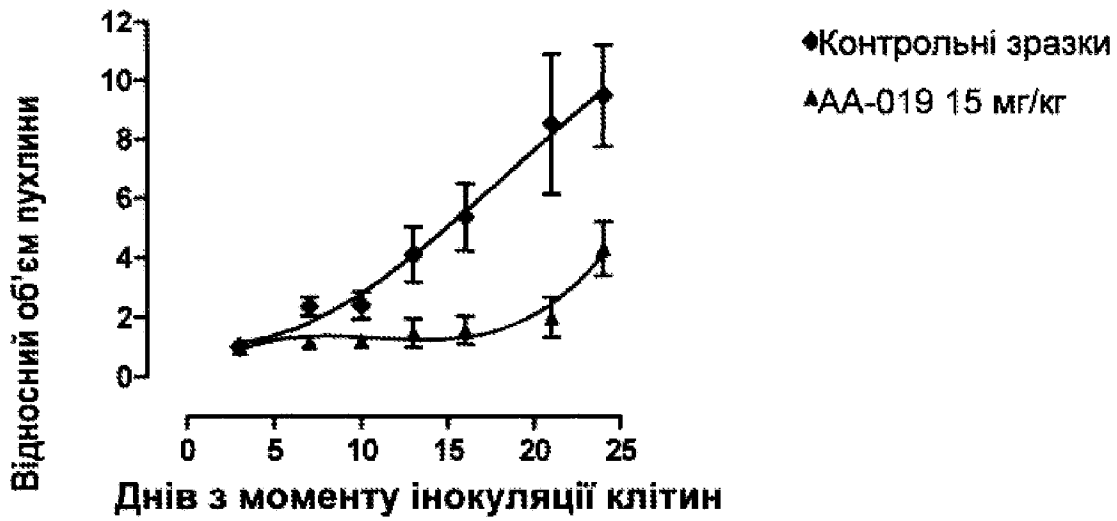
ФІГ. 3

A375^{fl} Не стандартизовано, внутрічеречно



ФІГ. 4

A375I Не стандартизовано, перорально



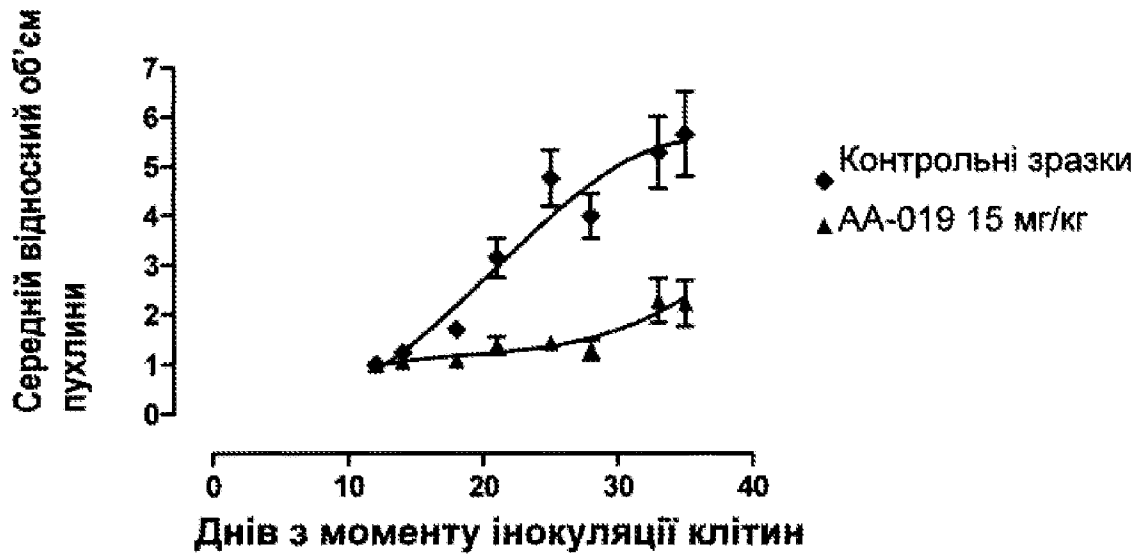
ФІГ. 5

A375M Стандартизовано, внутрічеревно



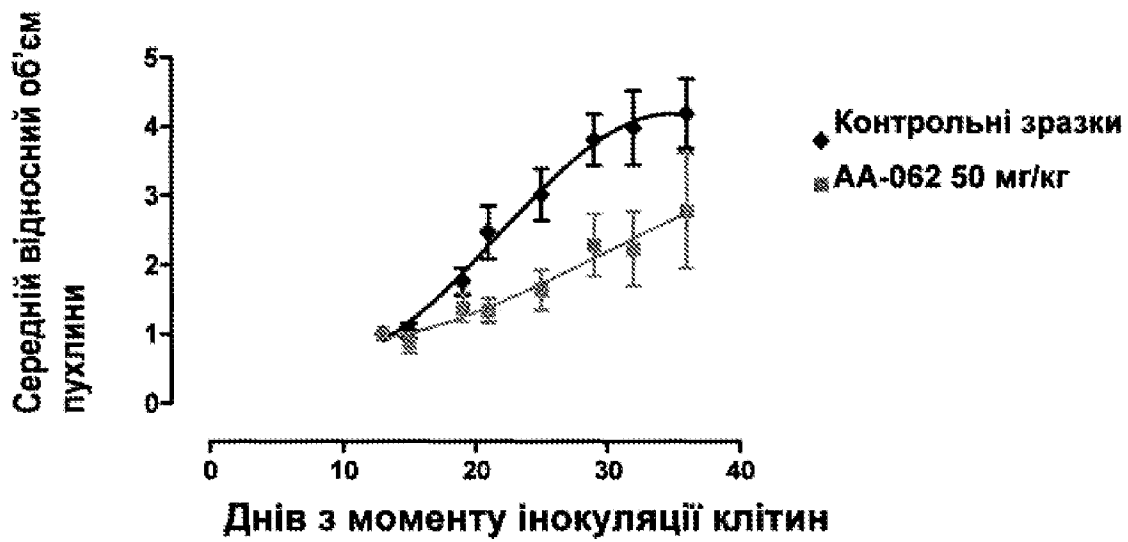
ФІГ. 6

A375I Стандартизовано, перорально



ФІГ. 7

A375I Стандартизовано, перорально



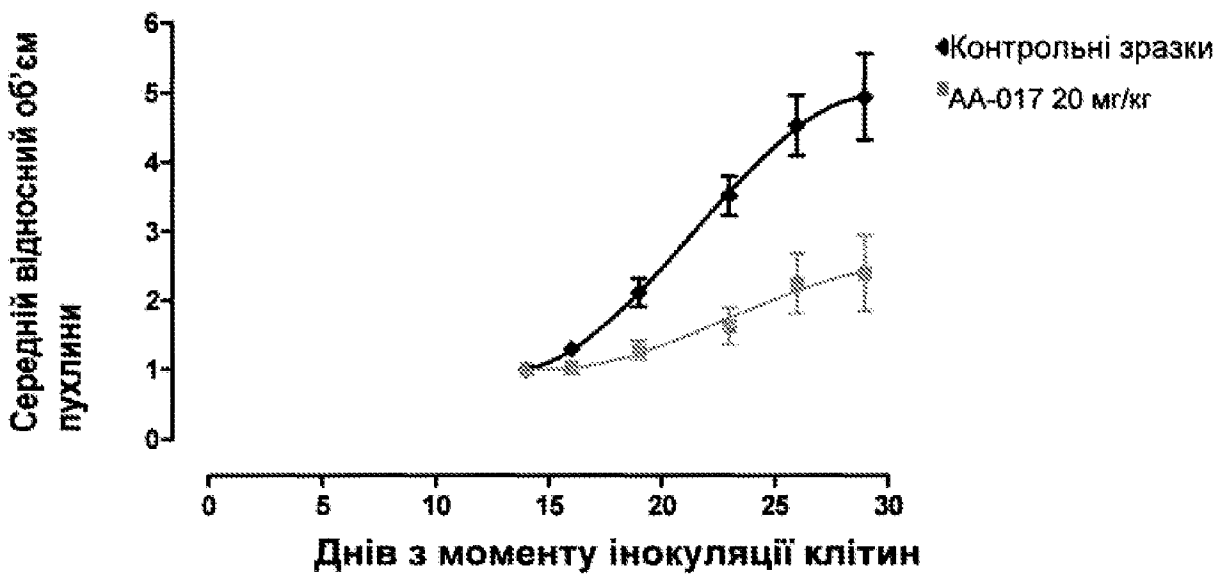
ФІГ. 8

A375† Стандартизовано, перорально



ФІГ. 9

A375 Стандартизовано, перорально



ФІГ. 10